

ОСНОВЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ИММУНОЛОГИИ

**ЗОРНИКОВ Д.Л.
ЛИТУСОВ Н.В.**



УДК 571.27

Зорников Д.Л., Литусов Н.В. Основы противоинфекционной иммунологии. – Екатеринбург, 2016, 34 с.

РАССМОТРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ИЗДАНИЮ (ПУБЛИКАЦИИ) МЕТОДИЧЕСКОЙ КОМИССИЕЙ УКРУПНЕННОЙ ГРУППЫ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ «НАУКИ О ЗДОРОВЬЕ. ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» (ПРОТОКОЛ №3 от 2.12.2016)

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ "ОБЩЕЙ ИММУНОЛОГИИ".

СОСТАВИТЕЛИ:

Зорников Данила Леонидович, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Уральского государственного медицинского университета

Литусов Николай Васильевич, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Уральского государственного медицинского университета

Рисунки: Зорников Данила Леонидович

Титульный рисунок: Чебыкина Валерия Александровна

РЕЦЕНЗЕНТ:

Новоселов Алексей Владимирович, руководитель Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций

Ссылка для скачивания используемых иллюстраций:

<https://yadi.sk/d/aQDiJ3CrzCmvK>

Екатеринбург, 2016 год

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие

Список сокращений

Глава 1. Взаимодействие микробов и организма человека

Глава 2. Факторы противомикробной защиты организма человека

2.1. Физиологические барьеры

2.2. Врожденный и адаптивный иммунитет

Глава 3. Клетки и органы иммунной системы

3.1. Функции органов иммунной системы

3.2. Клетки иммунной системы

Глава 4. Системы врожденного и адаптивного иммунитета

4.1. Элементы врожденного иммунитета

4.2. Элементы адаптивного иммунитета

Глава 5. Развитие иммунного ответа

5.1. Патоген-ассоциированные молекулярные образы и антигены

5.2. Активация фагоцитов и эндотелия

5.3. Активация комплемента

5.4. Презентация антигенов

5.5. Активация Т и В-лимфоцитов

5.6. Эффекторные лимфоциты и клетки иммунологической памяти

Глава 6. Особенности иммунного ответа против различных патогенов

6.1. Механизмы, обеспечивающие элиминацию патогенов

6.1.1. Фагоцитоз, комплемент

6.1.2. Иммуноглобулины

6.1.3. Клеточная цитотоксичность

6.1.4. Гранулематозная гиперчувствительность

6.2. Иммунный ответ против внеклеточных бактерий

6.3. Иммунный ответ против внутриклеточных бактерий

6.4. Иммунный ответ против вирусов

Глава 7. Механизмы уклонения патогенов от иммунного ответа

7.1. Уклонение от фагоцитоза и незавершенный фагоцитоз

7.2. Антигенная вариабельность

7.3. Нарушение презентации клетками микробных антигенов и выработка веществ, блокирующих развитие иммунного ответа

7.4. Инфицирование иммунокомпетентных клеток

ПРЕДИСЛОВИЕ

Необходимым условием выживания человека является способность поддерживать постоянство внутренней среды организма – гомеостаз. Метаболические процессы внутри организма регулируются нервной и эндокринной системами, что в конечном итоге обеспечивает нормальное функционирование различных тканей и органов. Однако человек обитает в среде, населенной различными микробами, взаимодействие с некоторыми из них может приводить к грубым нарушениям гомеостаза, целостности тканей организма и даже к гибели человека. Устойчивость человека к данным микробам и поддержание антигенного гомеостаза в целом обеспечивается специальной системой органов – иммунной системой.

Функционирование иммунной системы изучает отдельная наука – иммунология. В рамках этой науки выделяют различные подразделы, рассматривающие отдельные аспекты, например, противоинфекционная, противоопухолевая, трансплантационная иммунология.

В настоящем учебном пособии рассмотрены основы противоинфекционной иммунологии. Задачей пособия является простое и наглядное изложение современных представлений о функционировании иммунной системы человека при нейтрализации патогенных микробов.

Основная сложность, как в изучении, так и в преподавании иммунологии заключается в том, что отдель-

ные компоненты иммунной системы тесно интегрированы друг с другом. Поэтому, с одной стороны, не совсем понятно с чего нужно начинать, а, с другой стороны, попытки искусственного разделения этих компонентов, скорее еще сильнее осложняют восприятие материала.

В начале пособия даются краткие представления о взаимодействии человека с обитателями микромира (глава 1), далее будет дана характеристика отдельных компонентов иммунной системы (главы 2-4), а затем (главы 5 и 6), акцент будет сделан на описании их взаимодействия в ходе нейтрализации патогенных микробов. В последней главе будут описаны некоторые наиболее показательные механизмы, за счет которых патогенные микробы могут уклоняться от воздействия иммунной системы. Вследствие этого возможно дублирование некоторых моментов, что не должно вводить в заблуждение. Авторы надеются, что такой подход к изложению материала позволит сформировать у читателя максимально целостное представление о механизмах развития противоинфекционного иммунитета.

Многие тонкости и точные молекулярные механизмы сознательно опущены, чтобы читатель смог освоить общие процессы, не отвлекаясь на детали. Пособие предназначено для ознакомления с предметом. Тем же, кто хочет глубже усвоить иммунологию, мы рекомендуем изучить более подробные книги, освещающие данную дисциплину.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аббревиатура	Расшифровка	Русскоязычный эквивалент
APC	Antigen-presenting cell	Антигенпрезентирующая клетка
BCR	B-cell receptor	В-клеточный рецептор
CD	Cluster of differentiation	Кластер дифференцировки
CTL	Cytotoxic T lymphocyte	Цитотоксический Т-лимфоцит
Fab	Fragment antigen binding	Антигенсвязывающий фрагмент
FAS	Fas receptor	Fas рецептор
FASL	Fas ligand	Fas лиганд
Fc	Fragment crystallizable region	Кристаллизуемый фрагмент
IFNG	Interferon gamma	Гамма-интерферон
Ig	Immunoglobulin	Иммуноглобулин
IL	Interleukin	Интерлейкин
KAR	Killer activation receptor	Отсутствует
KIR	Killer inhibition receptor	Отсутствует
MAC	Membrane attack complex	Мембрано-атакующий комплекс
MHC	Major histocompatibility complex	Главный комплекс гистосовместимости
MICA	MHC class I chain-related proteins A	Стрессорные молекулы MICA
MICB	MHC class I chain-related proteins B	Стрессорные молекулы MICB
PAMP	Pathogen associated molecular pattern	Патоген-ассоциированный молекулярный образ
pMHC	Peptide-MHC complex	Комплекс пептид-МНС
PRR	Pattern recognition receptor	Образ-распознающий рецептор
TCR	T-cell receptor	Т-клеточный рецептор
Th	T-helper lymphocyte	Т-хелперный лимфоцит
TLR	Toll-like receptor	Toll-подобный рецептор
TNF α	Tumor necrosis factor alpha	Фактор некроза опухолей альфа

ГЛАВА 1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОБОВ И ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Инфекционный процесс и инфекционное заболевание

Человек постоянно сталкивается с огромным количеством микробов (бактерий, вирусов, простейших, грибов); их взаимодействие с восприимчивым макроорганизмом (в данном случае человеком) называют **инфекционным процессом**. В большинстве случаев человек не испытывает негативного влияния со стороны микробов: он либо быстро избавляется от них, либо ими колонизируется без ущерба для здоровья ([рисунок 1.1](#)). Однако следствием взаимодействия микроба и макроорганизма может стать нарушение функционирования отдельных систем органов или всего человеческого организма, в таком случае уже используют термин **инфекционное заболевание**.

Кожа и большинство слизистых оболочек человека постоянно колонизированы микробами (главным образом бактериями), которые, с одной стороны, за счет ряда механизмов защищают его от возбудителей инфекционных заболеваний, а с другой стороны, могут синтезировать полезные вещества и способствовать ряду физиологических процессов, например, пищеварению. Таких микробов называют нормальной микробиотой (микрофлорой). Однако в ряде случаев они могут причинять вред организму человека, например при попадании в стерильные биотопы (кровь, мочевой пузырь, матка, ЦНС и т.д.) и раневую поверхность или при наличии иммунодефицита. Так как данные микробы вызывают заболевания только при наличии дополнительных условий, их называют условно-патогенными, а вызываемые ими заболевания – оппортунистическими (от английского *opportunity* – удобный случай).

В противоположность условно-патогенным микробам существуют микробы, которые обязательно вызывают заболевания при попадании в восприимчивый организм, поэтому их называют облигатными патогенами (например, возбудитель чумы или вирус иммунодефицита человека). Конечно, четкая грань между условно-патогенными и облигатно патогенными микробами отсутствует: например, почти каждому облигатному патогену для инициирования инфекционного заболевания необходимо попасть в восприимчивый организм в определенной дозе, часто через поврежденные ткани, что своего рода тоже можно рассценивать как определенные условия. Тем не менее, в целом большинство микробов, вызывающих инфекционную патологию у человека, удастся отнести к той или иной группе. В то же время нужно быть готовым к тому, что в разных источниках один и тот же возбудитель может фигурировать как условно- и облигатно патогенный и не слишком заострять на этом внимание. К примеру, золотистый стафилококк может рассматриваться и как облигатный патоген, так как часто является причиной различных заболеваний человека, и как условно-патогенный микроорганизм, так как относительно часто может выявляться и у пациентов без клиники стафилококковой инфекции.

Патогенетические механизмы развития инфекционных заболеваний

Микробы могут вызывать нарушение функционирования организма по разным причинам. Болезнетворность внеклеточных бактерий обычно опосредована двумя альтернативными механизмами: стимуляцией гнойного воспаления или выработкой специфических экзотоксинов ([рисунок 1.2](#)).

Для развития гнойного воспаления бактерии долж-

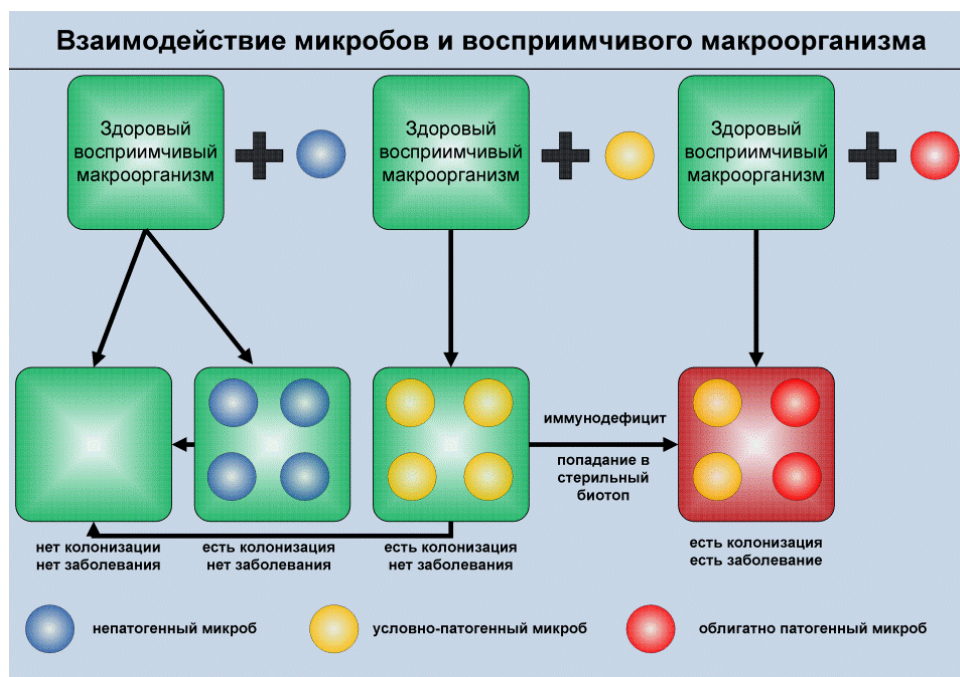


Рисунок 1.1. Исходы взаимодействия микробов с восприимчивым макроорганизмом. Часто макроорганизм не колонизируется микробами, так как они вытесняются резидентной микробиотой. Если все же происходит колонизация непатогенными микробами, то это не приводит к развитию инфекционного заболевания. Колонизация условно-патогенными микробами при наличии иммунодефицита или при их транслокации в стерильные биотопы может приводить к развитию заболевания. Облигатно патогенные микробы при попадании в восприимчивый макроорганизм всегда вызывают заболевание.

ны обладать антифагоцитарными факторами (капсулой, антифагоцитарными белками клеточной стенки, некоторыми ферментами агрессии и экзотоксинами), которые обеспечивают их выживание в присутствии нейтрофилов. Гибель мигрировавших из крови нейтрофилов в очаге инфекции приводит к формированию гноя и дальнейшему развитию воспалительного процесса в месте инвазии. Воспалительный процесс (механизмы развития воспалительного процесса см. в 5.2. Активация фагоцитов и эндотелия) приводит к нарушению функции поврежденной ткани, а также сопровождается такими симптомами как боль и отек.

При токсинемических инфекциях возбудитель, как правило, размножается во входных воротах инфекции или во вторичных очагах, а продуцируемый им токсин с током крови разносится по организму и оказывает специфическое воздействие на клетки-мишени, нарушая их нормальное функционирование или даже убивая их. Некоторые бактерии продуцируют экзотоксины со свойствами суперантигенов, которые вызывают неспецифическую активацию Т-хелперных лимфоцитов, что через продукцию большого количества цитокинов может приводить к развитию лихорадки и инфекционно-токсического шока. К этим же последствиям может приводить и попадание в кровь липополисахарида клеточных стенок грамотрицательных бактерий (эндотоксина), но при этом цитокины по большей части продуцируются макрофагами, а не Т-хелперными лимфоцитами.

Внутриклеточные бактерии вызывают развитие патологии по другому механизму. Данные бактерии длительно сохраняются (персистируют) в макрофагах. Сохранение бактерий внутри макрофагов запускает образование гранул – специфических образований, обеспечивающих изоляцию патогенного микроба от здоровых тканей (смотри 6.1.4. гранулематозная ги-

перчувствительность и 6.3. иммунный ответ против внутриклеточных бактерий).

В результате формирования гранулемы сокращается количество здоровой ткани, что приводит к снижению эффективности функционирования инфицированных органов.

Вирусы реплицируются внутри восприимчивых клеток, что может приводить к их гибели или опухолевой трансформации (малигнизации).

Болезнетворные грибы и простейшие могут напрямую повреждать клетки организма человека или паразитировать в тканях, питаясь их компонентами.

Для защиты от разных типов патогенов требуются различные механизмы нейтрализации

Так как целый ряд микробов могут нарушить функционирование человеческого организма или даже привести его к гибели, то жизненно важным является умение противостоять их внедрению и размножению внутри организма, а также нейтрализовать различные токсические вещества, продуцируемые ими. Человек обладает отдельной системой органов (иммунной системой) и рядом защитных механизмов, позволяющих ему решать данные задачи, что в конечном итоге обеспечивает постоянство состава организма и его стабильное функционирование. Поскольку человек сталкивается с разными типами патогенов, которые вызывают патологию посредством разных механизмов, то и для их нейтрализации имеются разные защитные механизмы (смотри главу 6). Забегая вперед, можно сказать, что иммунная система человека имеет определенный арсенал защитных механизмов и компонентов, но при встрече с конкретным патогенным микробом выбирает наиболее эффективное их сочетание с целью нейтрализации патогена.

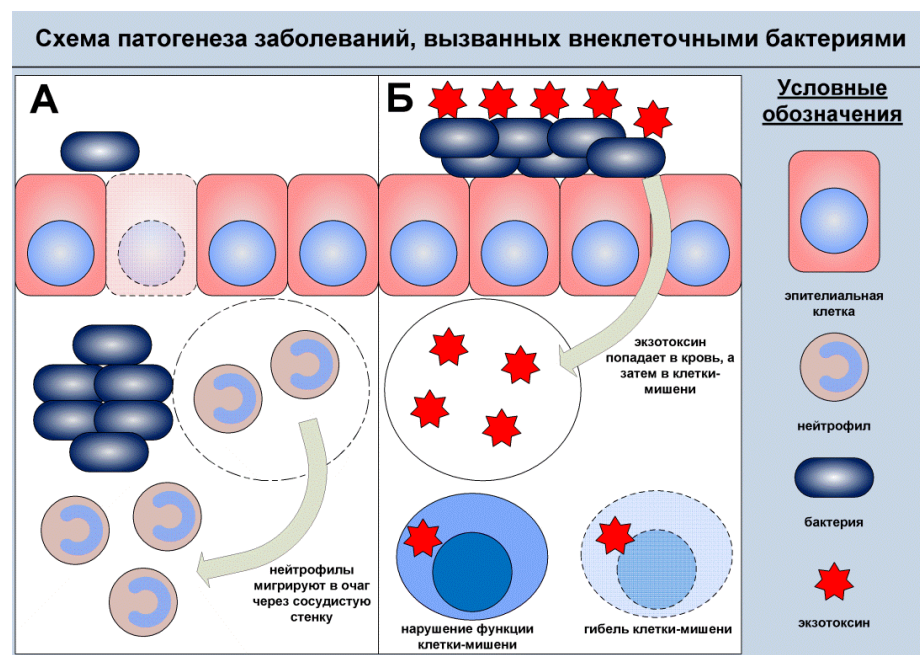


Рисунок 1.2. Типичные механизмы развития заболеваний, вызванных внеклеточными бактериями.

А. Бактерии проникают через поврежденный эпителий и размножаются в глубжележащих тканях. В ответ на это повышается проницаемость сосудов в очаге; в ткань мигрируют нейтрофилы и выходит плазма, в результате чего формируется отек, сопровождающийся болезненными ощущениями и нарушением функции ткани. Гибель нейтрофилов приводит к образованию гноя.

Б. Бактерии размножаются на поверхности эпителия и продуцируют экзотоксин, который попадает в кровь и далее достигает клеток-мишеней. Проникая в клетки-мишени, экзотоксин нарушает их функционирование или вызывает их гибель. Экзотоксин может воздействовать и локально на клетки, находящиеся в очаге размножения бактерий.

ГЛАВА 2. ФАКТОРЫ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Весь комплекс защитных факторов организма человека от возбудителей инфекционных заболеваний можно условно поделить на три эшелона: физиологические барьеры, система врожденного иммунитета и система адаптивного (приобретенного) иммунитета (рисунок 2.1). Для того чтобы вызвать заболевание, возбудитель сначала должен преодолеть барьеры. Если это происходит (по причине дефекта барьеров или из-за наличия у микроба факторов патогенности, способствующих разрушению или нейтрализации этих барьеров), то активируются системы врожденного, а затем и приобретенного иммунитета. Существует простая образная аналогия со средневековым замком, которая доступно объясняет функционирование защитных сил организма человека в ходе нейтрализации патогенов. Физиологические барьеры при этом сравниваются со рвом и стенами, окружающими замок; система врожденного иммунитета – с жителями замка, способными противостоять врагу; а система адаптивного иммунитета – с профессиональными воинами, которые руководят обороной и решают самые трудные задачи.

2.1. Физиологические барьеры

Физиологические барьеры – это комплекс защитных механизмов, не позволяющих патогену внедриться в восприимчивый макроорганизм. Принято выделять три группы барьеров: механические, химические и биологические.

Механические барьеры

Кожа (точнее эпидермис) и слизистые оболочки механически препятствуют проникновению микробов

внутрь организма, так как клетки эпителия тесно прилегают друг к другу.

Так как эпидермис состоит из нескольких слоев, из которых поверхностный представлен мертвыми ороговевшими клетками (чешуйками), то он практически непроницаем для большинства микробов. Более того постоянное сдвигание чешуек при обновлении эпидермиса обеспечивает дополнительное очищение его поверхности от микробов. Поэтому инфицированию человека через кожу, как правило, предшествует травма (чаще микротравма, не заметная невооруженным глазом), вследствие чего образуются дефекты в эпидермисе, через которые и проникают микробы.

Слизистые оболочки представлены однослойным или многослойным неороговевшим эпителием, что облегчает проникновение микробов. Однако имеются дополнительные защитные механизмы, обеспечивающие механическое очищение слизистых от микробов: в ЖКТ это перистальтика, а в воздухоносных путях – слизь и биение ресничек. Например, турбулентные потоки воздуха в дыхательных путях обеспечивают прилипание микробов к вырабатываемой бокаловидными клетками слизи, которая впоследствии эвакуируется за счет биения ресничек наружу, поэтому у здорового человека воздухоносные пути стерильны, уже начиная с бронхов 3-4 порядка.

Химические барьеры

Экзокринные железы кожи, слизистой желудка, печени и поджелудочная железа вырабатывают химические вещества, блокирующие размножение микробов. Сальные железы кожи вырабатывают жирные кислоты, снижающие pH кожи, и таким образом создают неблагоприятные условия для размножения ряда микроорганизмов. Потовые железы секретируют большое



Рисунок 2.1. Компоненты и системы, обеспечивающие противомикробную защиту человека. Для попадания в макроорганизм микробы должны преодолеть многочисленные физиологические барьеры. Небольшая часть возбудителей, которая успешно преодолевает барьеры, распознается и нейтрализуется системами врожденного и адаптивного иммунитета.

количество солей и других осмотически активных веществ, что приводит к потере воды бактериальными клетками. Обкладочные клетки собственных желез желудка продуцируют соляную кислоту, за счет чего рН в желудке снижается до 1-2, что является губительным для большинства микроорганизмов. Секреты печени и поджелудочной железы содержат желчные кислоты и ряд гидролитических ферментов, блокирующих рост и размножение микроорганизмов.

Биологические барьеры

Микроорганизмы, в норме колонизирующие биотопы человека, защищают его от патогенных микробов посредством ряда механизмов:

- конкуренции за площадь адгезии;
- конкуренции за питательный субстрат;
- модификации среды за счет выработки кислот метаболитов;
- продукции бактериоцинов (убивающих другие бактерии веществ);
- продукции активных форм кислорода;
- стимуляции иммунной системы человека.

Совокупность этих механизмов позволяет эффективно защищаться от многих патогенов. В этом плане показателен эксперимент с гнотобионтами – животными, выращенными в максимально возможных асептических условиях. При попадании гнотобионтов в микробную среду фиксировали гипофункцию их иммунной системы, так как для ее полноценного развития необходимы постоянные микробные стимулы.

2.2. Врожденный и адаптивный иммунитет

Человек обладает иммунной системой, обеспечивающей нейтрализацию чужеродного потенциально

опасного биоматериала (в том числе и микробов). При этом, исходя из особенностей функционирования, выделяют две системы иммунитета: врожденного и адаптивного (приобретенного) (*подробно о данных системах смотри в главе 4*).

Основные различия врожденного и адаптивного иммунитета представлены в [таблице 2.1](#). Главное различие заключается в том, что первый появляется и функционирует сразу после рождения человека (отсюда название врожденный иммунитет), а другой – только после предварительного антигенного стимула, и таким образом он появляется в течение жизни человека, после того как он встретится с данным антигеном (отсюда название приобретенный или адаптивный иммунитет).

В функционировании систем врожденного и адаптивного иммунитета принципиально можно выделить три отличия: специфичность действия, скорость и степень реагирования на стимул. Система врожденного иммунитета действует не специфически, то есть реагирует на любой микробный стимул. Поэтому в некоторых (особенно в отечественных) литературных источниках применяют термины «факторы неспецифической защиты» или «факторы неспецифической резистентности». Данная система реагирует на микробный стимул незамедлительно и с одинаковой интенсивностью вне зависимости от кратности стимулов. В то время как система адаптивного иммунитета действует сугубо специфично, для ее активации и развития иммунного ответа при первой встрече с антигеном требуется достаточно длительное время, зато при повторной стимуляции данным антигеном адаптивный иммунный ответ развивается быстрее и интенсивнее. Эту способность системы адаптивного иммунитета обычно называют **иммунологической памятью**.

Таблица 2.1. Отличия в функционировании систем врожденного и адаптивного иммунитета. Врожденный иммунитет формируется еще до встречи с патогеном и является неспецифичным, для его развития при первом попадании микроба в организм не требуется много времени. Адаптивный иммунитет развивается напротив только после антигенной стимуляции и является высокоспецифичным, при первой встрече с патогеном происходит активация и развитие иммунного ответа, что требует значительного времени. При повторной встрече с тем же антигеном адаптивный иммунитет развивается быстрее и интенсивнее, чем при первой встрече, за счет иммунологической памяти.

	Врожденный иммунитет	Адаптивный (приобретенный) иммунитет
Время формирования	Сразу после рождения, не требует предварительной стимуляции	Только после необходимой антигенной стимуляции
Специфичность действия	Нет строгой специфичности	Строго специфично
Время, необходимое для развития ответа, при первой встрече с патогеном	Развивается сразу при попадании патогена	От недели до нескольких месяцев
Способность быстрее реагировать при повторной встрече с патогеном	Отсутствует	Имеется

ГЛАВА 3. КЛЕТКИ И ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Все клетки иммунной системы человека происходят из единого предшественника – стволовой клетки крови ([рисунок 3.1](#)). Соответственно, все предшественники клеток иммунной системы образуются у человека в красном костном мозге. Однако на различных стадиях дифференцировки многие клетки мигрируют в другие органы и ткани.

Часть клеток иммунной системы формирует определенные органы (которые, однако, могут выполнять не только иммунную функцию), тогда как другая часть находится в периферической крови или распределена по всем тканям организма.

3.1. Функции органов иммунной системы

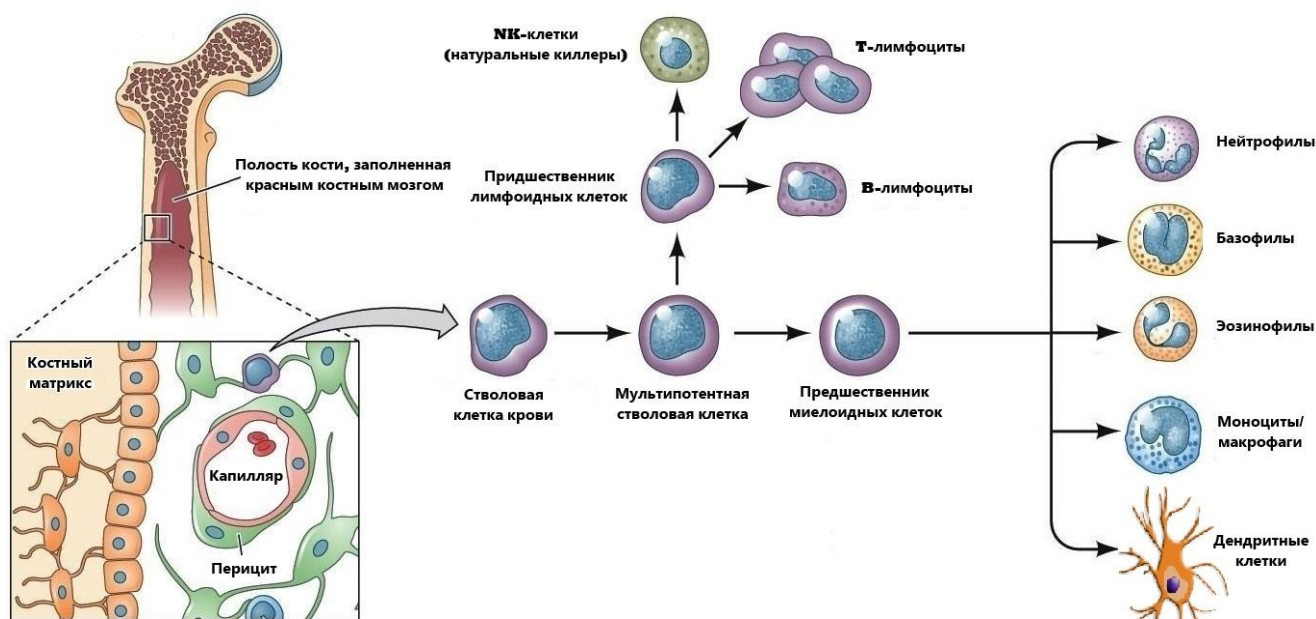
Большая часть клеток иммунной системы сгруппированы в лимфоидные органы и ткани ([рисунок 3.2](#)). В зависимости от назначения выделяют первичные (центральные) и вторичные (периферические) органы иммунной системы. В первичных органах происходит пролиферация и основная дифференцировка клеток иммунной системы. К данным органам относят красный костный мозг и тимус. В свою очередь, во вторичные органы мигрируют (из первичных), как правило, уже дифференцированные клетки. Вторичными органами являются селезенка и лимфатические узлы: здесь происходит контакт иммунокомпетентных клеток с различными антигенами. Кроме первичных и вторичных органов в организме человека присутствуют не-

инкапсулированные скопления лимфоидной ткани, ассоциированные с кожей или слизистыми оболочками. Например, миндалины глотки, сгруппированные в вальдейерово кольцо, пейеровы бляшки, расположенные в подслизистом слое подвздошной кишки или лимфоидная ткань аппендикса. Функция данных скоплений такая же, как у селезенки и лимфатических узлов.

В красном костном мозге происходит пролиферация и определенные этапы дифференцировки всех клеток иммунной системы. Все миелоидные клетки и В-лимфоциты проходят в костном мозге полную дифференцировку, а затем мигрируют в кровь и ткани. Т-лимфоциты уже на ранних стадиях дифференцировки покидают костный мозг и мигрируют в тимус.

В тимусе происходит дифференцировка Т-лимфоцитов. Основная задача тимуса – провести селекцию («обучение») Т-лимфоцитов ([рисунок 3.3](#)). Сначала мигрировавшие из костного мозга предшественники Т-лимфоцитов проходят позитивную селекцию: отбираются только лимфоциты, способные взаимодействовать с антигенпрезентирующими рецепторами индивидуума (смотри 5.4. *Презентация антигенов*), в противном случае лимфоциты подвергаются программированной смерти – апоптозу. На втором этапе происходит негативная селекция Т-лимфоцитов: отбираются только те клетки, которые не способны распознавать собственные антигены, тогда как аутореактивные лимфоциты подвергаются апоптозу. В конечном итоге полную дифференцировку проходят около 1-5% мигрировавших из костного мозга предше-

Рисунок 3.1. Происхождение клеток иммунной системы. Все типы клеток иммунной системы продуцируются в красном костном мозге из единого предшественника – стволовой клетки крови. На ранних этапах дифференцировки часть стволовых клеток дифференцируется в предшественники лимфоидных клеток, из которых в дальнейшем происходят все лимфоциты. Другая часть стволовых клеток дифференцируется в предшественники миелоидных клеток, из которых впоследствии происходят гранулоциты (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы), дендритные клетки и моноциты. Последние после миграции в ткани окончательно дифференцируются в макрофаги.



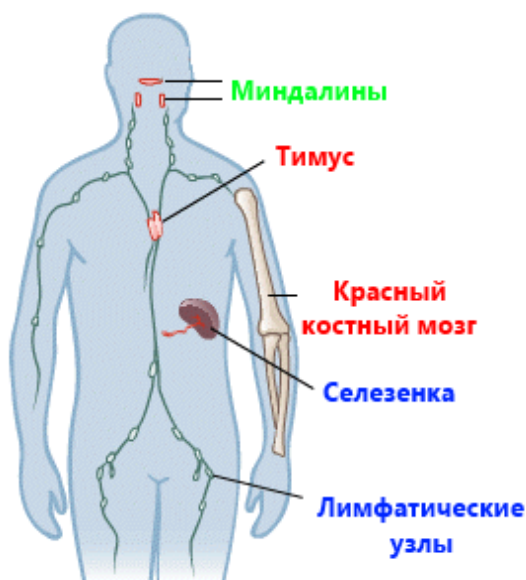


Рисунок 3.2. Органы иммунной системы. Красным шрифтом обозначены первичные органы, в которых происходит пролиферация и основная дифференцировка клеток иммунной системы. Синим шрифтом – вторичные органы, в которых мигрировавшие из первичных органов клетки иммунной системы распознают антигены и могут проходить окончательную дифференцировку. Зеленым шрифтом обозначен пример неинкапсулированной лимфоидной ткани – миндалины.

ственников Т-лимфоцитов.

Лимфатические узлы расположены по всему телу, что позволяет дренировать лимфу и тканевую жидкость из всех тканей организма. Лимфа попадает в лимфатический узел через афферентные сосуды, проходит через паренхиму, представленную лимфоцитами и мигрировавшими дендритными клетками, и выходит через единственный эфферентный сосуд. Таким образом происходит «фильтрация» лимфы от микробных клеток и их дериватов. Очищенная лимфа по лимфатическим сосудам попадает в более крупные лимфатические узлы, где снова происходит ее фильтрация. В конечном итоге стерильная лимфа через грудной лимфатический проток попадает в кровь.

Селезенка функционирует по тому же принципу, что и лимфатические узлы. Поступающая в селезенку кровь проходит через белую пульпу, представленную лимфоцитами, фолликулярными дендритными клетками и макрофагами, что обеспечивает ее очищение от микробных антигенов. Таким образом, селезенка обеспечивает дополнительную защиту от микробов, преодолевших лимфатические узлы или попавших в кровь, минуя лимфатические узлы (например, при парентеральном или трансмиссивном инфицировании).

Неинкапсулированная лимфоидная ткань локализована под слизистыми оболочками или под кожей – то есть в местах наиболее интенсивного контакта с микробами, что также обеспечивает защиту организма от инфекции.

3.2. Клетки иммунной системы

Иммунная система человека состоит из нескольких типов клеток:

- полиморфноядерных лейкоцитов
- моноцитов/макрофагов
- дендритных клеток
- лимфоцитов

Перечисленные клетки отличаются по выполняемым функциям, обладают различной морфологией и имеют свои особенности дифференцировки.

Полиморфноядерные лейкоциты (гранулоциты)

Данная группа клеток морфологически характеризуется наличием гранул в цитоплазме и разной формой ядер, которая определяется степенью дифференцировки. В зависимости от окраски цитоплазматических гранул выделяют три типа гранулоцитов: нейтрофилы, базофилы, эозинофилы. Дифференцировка всех гранулоцитов проходит в костном мозге, после чего они выходят в периферическую кровь. Гранулоциты являются короткоживущими клетками – в крови они циркулируют от нескольких часов до нескольких дней. В течение этого времени они могут мигрировать в ткани при наличии в последних воспалительного очага. Если по прошествии нескольких дней не происходит миграции гранулоцитов в ткани – они разрушаются.

Нейтрофилы составляют до 95% от всех гранулоцитов крови. Основной функцией данных клеток является фагоцитоз микробов. В гранулах нейтрофилов содержатся бактерицидные вещества (дефензины, лизоцим, лактоферрин и др.), которые способствуют обезвреживанию и эффективному перевариванию микробов после их поглощения.

Эозинофилы и базофилы присутствуют в крови в гораздо меньших количествах, чем нейтрофилы. Данные клетки также обладают способностью к фагоцитозу, однако это не является их прямой функцией.

Эозинофилы обеспечивают иммунитет против крупных паразитов, таких как гельминты. Гранулы эозинофилов включают различные микробоцидные вещества. В отличие от нейтрофилов, эозинофилы не поглощают микробы, вместо этого они высвобождают содержимое своих гранул (дегранулируют) после контакта с микробом (смотри 6.1.3. *Клеточная цитотоксичность*). Такая тактика позволяет противодействовать возбудителям, которые значительно превышают по размерам клетки организма, и соответственно не могут быть фагоцитированы.

Базофилы или схожие с ними тучные клетки (схожие по функциям, однако отличающиеся по происхождению) содержат в своей цитоплазме гранулы с различными биологически активными веществами, наи-

более важным и изученным из которых является гистамин. Базофилы присутствуют в крови в небольших количествах, тогда как тучные клетки являются оседлыми и обитают в тканях организма. Оба типа клеток высвобождают гистамин во внеклеточное пространство после контакта со специфическими лигандами (смотри в 4.1. *Элементы врожденного иммунитета* и 5.2. *Активация фагоцитов и эндотелия*). Гистамин способствует увеличению проницаемости эндотелия и тем самым ускоряет выход гуморальных и клеточных противомикробных факторов в воспалительный очаг.

Моноциты, макрофаги и дендритные клетки

Моноциты образуются в костном мозге и выходят в кровотоки. Они отличаются от других лейкоцитов крупными размерами и характерным подковообразным ядром. Моноциты присутствуют в крови всего несколько суток, после чего мигрируют в ткани, где окончательно дифференцируются в оседлые макрофаги. В зависимости от клеточного окружения в различных тканях, макрофаги имеют различную форму и названия (например, альвеолярные макрофаги – в легких и клетки Купфера – в печени), однако выполняют одинаковые функции. Функциями макрофагов является фагоцитоз микробов и других чужеродных соединений, а также клеточного детрита. Кроме фагоцитоза макрофаги (и в меньшей степени моноциты) выполняют функции презентации антигена Т-лимфоцитам и активации эндотелия с последующим развитием воспалительной реакции (смотри 5.2. *Активация фагоцитов и эндотелия* и 5.4. *Презентация антигенов*).

Дендритные клетки – это гетерогенная популяция клеток с характерной отростчатой формой, по всей видимости, миелоидного происхождения. Дендритные

клетки являются основными антигенпрезентирующими клетками (antigen-presenting cells – APC) и презентуют Т-лимфоцитам большую часть антигенов. Тогда как другие APC: макрофаги, моноциты и В-лимфоциты менее эффективно презентуют антигены Т-лимфоцитам. Дендритные клетки способны поглощать микробы и их дериваты не только фагоцитозом, но и макропиноцитозом, что позволяет им «перерабатывать» большие объемы тканевой жидкости.

Лимфоциты

Лимфоцитами называют все лейкоциты лимфоидного происхождения. Основные этапы дифференцировки лимфоциты проходят в первичных органах иммунной системы, после чего мигрируют во вторичные органы, где происходит распознавание поступающих в организм антигенов. С током крови лимфоциты могут рециркулировать по различным органам и тканям, что обеспечивает более эффективное распознавание антигенов.

Именно лимфоциты обеспечивают развитие адаптивного иммунного ответа. Лимфоциты – это единственные клетки в организме человека, способные распознавать антигены (смотри 5.5. *Активация Т и В-лимфоцитов*). В зависимости от места дифференцировки и выполняемых функций выделяют три популяции лимфоцитов: Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки (функции этих клеток смотри в 4.1. *Элементы врожденного иммунитета* и 4.2. *Элементы адаптивного иммунитета*). Среди Т-лимфоцитов, в свою очередь, выделяют субпопуляции: Т-хелперы и Т-киллеры.

Для дифференцирования популяций и субпопуляций лимфоцитов используют метод иммунофенотипирования – выявляют наличие определенных мембран-

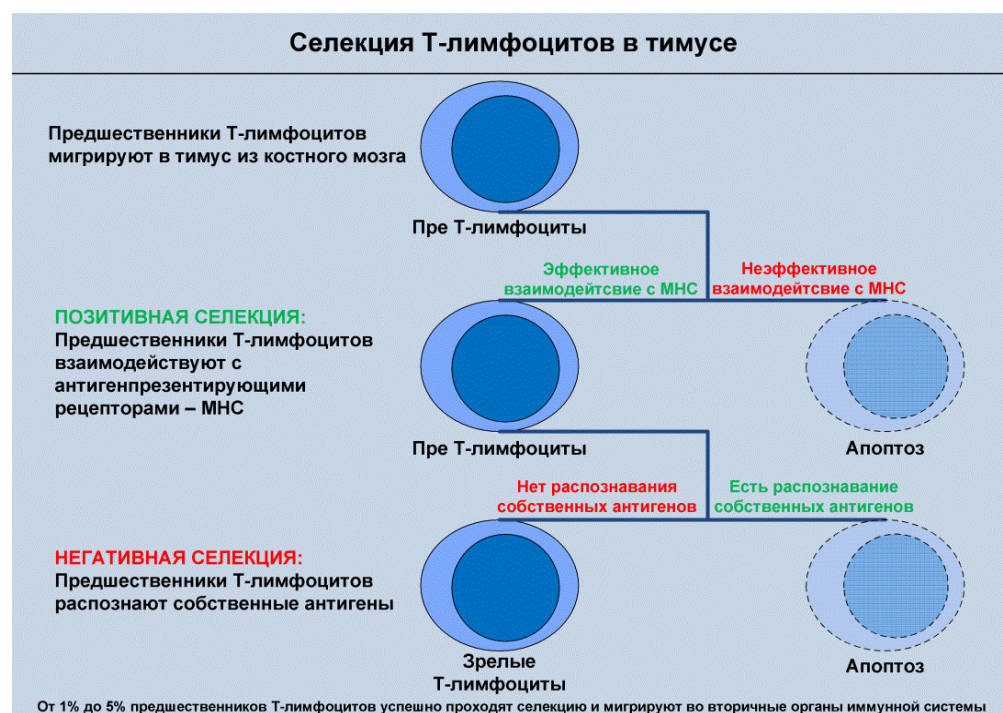


Рисунок 3.3. Этапы селекции Т-лимфоцитов в тимусе. Предшественники Т-лимфоцитов мигрируют из красного костного мозга в тимус. По мере миграции из кортикальной части тимуса к медулярной происходит сначала позитивная, а затем негативная селекция. В результате позитивной селекции отбираются только клетки, способные эффективно взаимодействовать с антигенпрезентирующими рецепторами. В ходе негативной селекции выживают только лимфоциты, не способные распознавать собственные антигены индивидуума. На обоих этапах происходит апоптоз не прошедших селекцию клеток. В итоге селекцию проходят не более 5% Т-лимфоцитов, которые с током крови мигрируют из тимуса во вторичные органы иммунной системы.

ных белков, называемых кластерами дифференцировки (clusters of differentiation – CD). Для обозначения кластеров дифференцировки используют аббревиатуру CD и порядковый номер, например, CD4. Определенные CD появляются на мембране лимфоцитов в процессе их дифференцировки и обеспечивают различные биологические функции. Каждая популяция лимфоцитов имеет свой набор CD ([таблица 3.1](#)).

Таблица 3.1. Кластеры дифференцировки (CD) отдельных популяций и субпопуляций лимфоцитов. Определение CD молекул на мембранах позволяет дифференцировать популяции и субпопуляции лимфоцитов.

Клетки	Кластеры дифференцировки
Все Т-лимфоциты	CD3
Т-хелперы	CD3, CD4
Т-киллеры	CD3, CD8
В-лимфоциты	CD19, CD20, CD21, CD22
НК-клетки	CD16, CD56

ГЛАВА 4. СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

Системы врожденного и адаптивного (приобретенного) иммунитета представлены различными клетками и растворимыми (гуморальными) факторами. Нейтрализацию патогенов обеспечивает совместное и координированное действие этих систем. Система врожденного иммунитета реагирует на внедрение микробов незамедлительно, и если количество возбудителя было небольшим, он не располагает выраженными антифагоцитарными факторами и не способен к внутриклеточному паразитированию, то инфекция может быть остановлена уже на начальном этапе. Если же система врожденного иммунитета не может самостоятельно нейтрализовать микроба, то активируется система приобретенного иммунитета, что в конечном итоге обеспечивает элиминацию (удаление) возбудителя. Система адаптивного иммунитета обладает **иммунологической памятью**, то есть при повторной встрече с тем же микробом иммунный ответ развивается гораздо быстрее и интенсивнее.

4.1. Элементы врожденного иммунитета

Система врожденного иммунитета обеспечивает быструю нейтрализацию патогенов. Данная система способна отличать «свое» от «чужого», за счет чего происходит атака микробов, но не поражаются собственные ткани (смотри 5.1. *Патоген-ассоциированные молекулярные образы и антигены*). Данная система не требует времени на предварительную активацию и действует сразу после попадания микроба за физиологические барьеры. Врожденный иммунитет обеспечивается различными клетками и гуморальными факторами, основными из которых являются фагоциты, НК-клетки и система комплемента.

Фагоциты

Фагоцитами называют гетерогенную группу клеток миелоидного происхождения, способную поглощать и переваривать микробы. В крови это нейтрофилы и моноциты, в тканях – макрофаги и дендритные клетки. Фагоцитоз является общей и основной функцией всех этих клеток.

Нейтрофилы являются мобильным пулом фагоцитов, они мигрируют из сосудистого русла в ткани, где фагоцитируют микробы. Миграция нейтрофилов в воспалительный очаг направляется специальными химическими веществами – хемокинами (смотри 5.2. *Активация фагоцитов и эндотелия*). В воспалительном очаге каждый нейтрофил способен фагоцитировать примерно 10-20 бактерий, после чего погибает. Погибшие нейтрофилы являются основным компонентом гноя.

Остальные фагоциты: моноциты, макрофаги и дендритные клетки способны не только фагоцитировать микробы, но и осуществлять процессинг и презентацию бактериальных антигенов Т-лимфоцитам (смотри 5.4. *Презентация антигенов*). Поэтому данную группу клеток называют антигенпрезентирующими клетками (antigen-presenting cells – APC). Особенно эффективно презентируют антигены дендритные клетки, так как могут одновременно контактировать с большим количеством Т-хелперов. Кроме фагоцитоза и презентации антигенов, макрофаги и дендритные клетки обеспечивают развитие воспалительной реакции за счет продукции сигнальных молекул – цитокинов (смотри 5.2. *Активация фагоцитов и эндотелия*). Функции макрофагов и дендритных клеток отражены на [рисунке 4.1](#).

Система комплемента

Комплемент – это система белков сыворотки крови, основной функцией которой является защита орга-

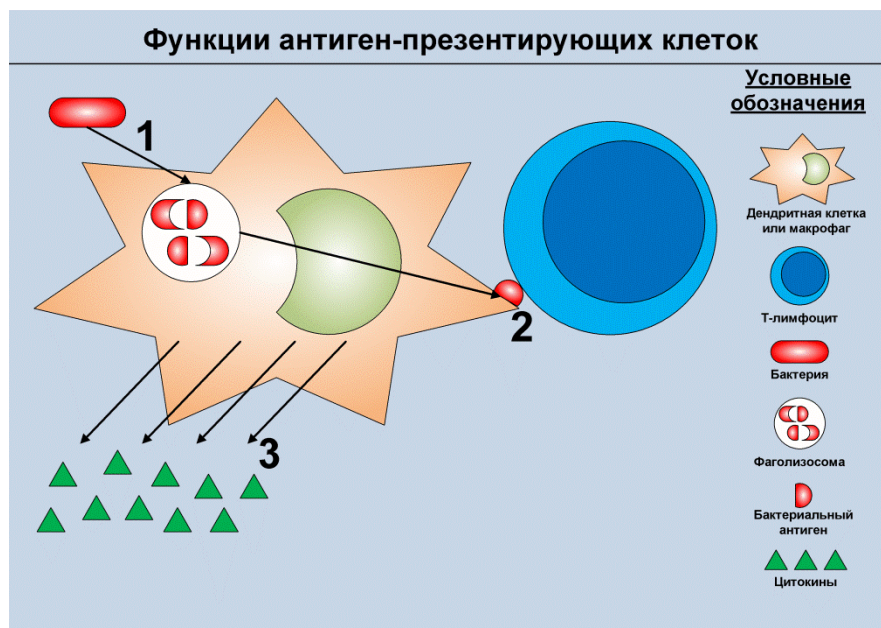


Рисунок 4.1. Основные функции дендритных клеток и макрофагов – антигенпрезентирующих клеток (APC). Данные клетки способны фагоцитировать практически любые группы микробов, попадающих в ткани организма (1). После разрушения микробов в фаголизоме отдельные бактериальные антигены в комплексе с особыми белками транспортируются на поверхность клетки и презентуются Т-лимфоцитам (2). В то же время, за счет распознавания микробов через специальные рецепторы, происходит активация APC, которая приводит к продукции растворимых сигнальных молекул – цитокинов (3). Цитокины обладают множеством биологических эффектов, в том числе модулируют воспалительный ответ и способствуют активации лимфоцитов. С целью упрощения на рисунке не отображены молекулы, участвующие в развитии всех перечисленных процессов, и отсутствуют их отдельные стадии; вместо этого показаны только конечные эффекты.

низма человека от микробов. На долю комплемента приходится около 10% всех белков сыворотки крови. Синтезируемые в печени компоненты комплемента (9 основных компонентов и вспомогательные белки) циркулируют в крови в неактивной форме. Активация комплемента происходит при наличии микробного стимула с помощью нескольких механизмов (смотри 5.3. *Активация комплемента*). Активированный комплемент обеспечивает противоинфекционную защиту организма посредством нескольких механизмов (подробно смотри в 6.1.1. *Фагоцитоз, комплемент*):

- прямой деструкции (лизиса) микробов;
- ускорения фагоцитоза микробов (опсонизации);
- модулирования воспалительной реакции.

НК-клетки

Данные клетки являются особой группой лимфоцитов, не имеющих дифференцировочных маркеров Т и В-лимфоцитов. По морфологии НК-клетки отличаются от Т и В-лимфоцитов несколько большими размерами и наличием гранул в цитоплазме, отсюда другое их название – большие гранулярные лимфоциты. Цитоплазматические гранулы НК-клеток содержат белок перфорин и ферменты гранзимы. Свое название клетки получили от английского словосочетания *natural killers*, что в переводе означает естественные, или натуральные, киллеры. Функцией НК-клеток является разрушение инфицированных микробами клеток организма (механизмы распознавания и деструкции инфицированных клеток НК-клетками смотри в 6.1.3. *Клеточная цитотоксичность*).

4.2. Элементы адаптивного иммунитета

В отличие от врожденного иммунитета, для разви-

тия адаптивного иммунитета требуется контакт с отдельными микробными структурами и время, продолжительностью от нескольких суток до нескольких недель.

Адаптивный иммунитет специфичен, то есть развивается только против отдельных микробных структур – антигенов. Следовательно, для развития адаптивного иммунного ответа против каждого патогена требуется контакт с антигенами конкретного микроба. В то же время, система адаптивного иммунитета обладает памятью: после первого контакта с антигеном происходит как бы его «запоминание». В результате, при повторном попадании данного антигена в организм иммунный ответ развивается быстрее и интенсивнее. Именно наличие иммунологической памяти обеспечивает возможность вакцинации людей от инфекционных заболеваний.

Развитие адаптивного иммунного ответа обеспечивается антиген-презентирующими клетками, Т и В-лимфоцитами. Но при этом только Т и В-лимфоциты обладают способностью распознавать антиген. Отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов выполняют разные функции. В-лимфоциты представляют относительно гомогенную популяцию клеток, способных дифференцироваться в антителопродуцирующие клетки – плазмочиты.

Т-хелперы

Лимфоциты, несущие на поверхности цитоплазматической мембраны кластеры дифференцировки CD3 и CD4, называют Т-хелперами. Данная группа клеток осуществляет регуляцию иммунного ответа (отсюда и название, от английского *helper* – помощник).

Активированные Т-хелперы способны активировать другие клетки иммунной системы: макрофаги,

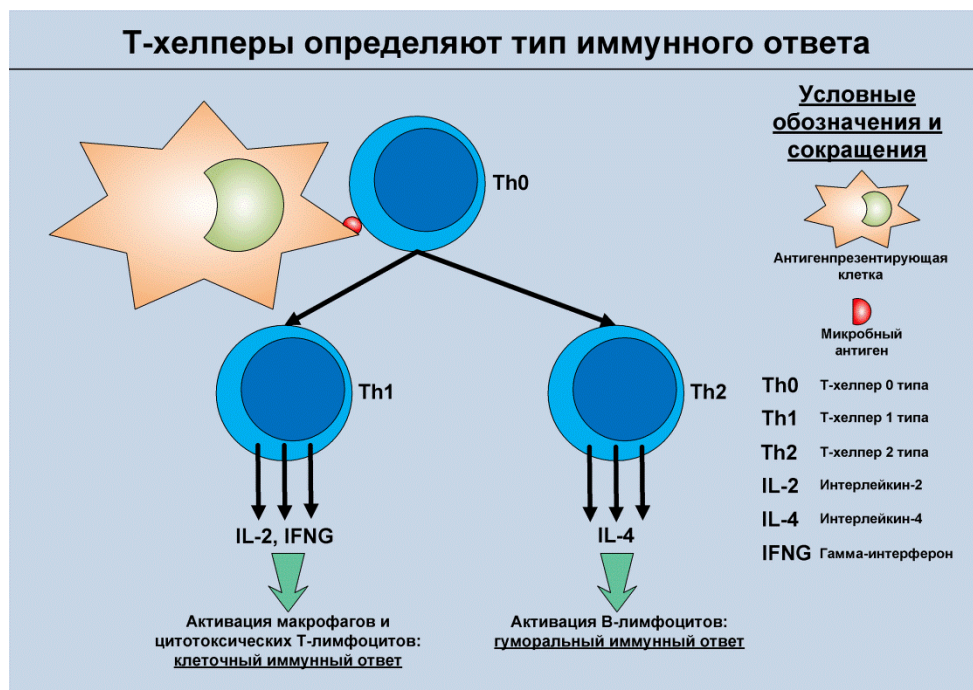


Рисунок 4.2. Влияние Т-хелперов на развитие иммунного ответа.

После распознавания презентированного антигена Т-хелперы 0 типа дифференцируются в Т-хелперы 1 или 2 типа. Т-хелперы 1 типа продуцируют цитокины (основными из которых являются интерлейкин-2 и гамма-интерферон), активирующие макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты, что обеспечивает развитие клеточного иммунного ответа. Т-хелперы 2 типа, в свою очередь, продуцируют иные цитокины (интерлейкин-4 и др.), которые способствуют активации В-лимфоцитов и их дифференцировке в плазматические клетки, что приводит к развитию гуморального иммунного ответа. С целью упрощения на рисунке отображены не все молекулы, участвующие в развитии перечисленных процессов.

цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты (смотри 5.5. Активация Т и В-лимфоцитов). Особая роль при этом отводится растворимым сигнальным молекулам – цитокинам, но также активация может происходить и путем непосредственного межклеточного взаимодействия, через связывание сигнальных трансмембранных белков.

В зависимости от набора продуцируемых цитокинов выделяют два типа Т-хелперов. Т-хелперы 1 типа продуцируют преимущественно цитокины, активирующие макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты, тем самым регулируют развитие клеточного иммунного ответа. Т-хелперы 2 типа вырабатывают цитокины, обеспечивающие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки. Преобладание Т-хелперов 2 типа способствует развитию гуморального иммунного ответа ([рисунок 4.2](#)).

Цитотоксические Т-лимфоциты

Дифференцировочными маркерами цитотоксических Т-лимфоцитов (cytotoxic T lymphocyte – CTL) являются молекулы CD3 и CD8. Второе название этих клеток – Т-киллеры. Функцией активированных CTL является уничтожение клеток организма, презентующих микробные антигены (т.е. инфицированных клеток). CTL и NK-клетки обладают общей функцией и схожей тактикой деструкции клеток, однако отличаются механизмами распознавания атакуемых клеток (смотри в 6.1.3. Клеточная цитотоксичность).

В-лимфоциты и плазматические клетки

В-лимфоциты экспрессируют на поверхности цитоплазматической мембраны дифференцировочные молекулы CD19, CD20, CD21, CD22. На поверхности данных клеток также присутствуют иммуноглобулины, с помощью которых В-лимфоциты распознают антиген (смотри 5.5. Активация Т и В-лимфоцитов).

Плазматические клетки – это терминально дифференцированные В-лимфоциты. Эти клетки в огромных количествах продуцируют и секретируют во внеклеточное пространство иммуноглобулины.

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины – это гликопротеины, продуцируемые В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Существуют две формы иммуноглобулинов: мембранные и растворимые. Мембранные иммуноглобулины продуцируются В-лимфоцитами и остаются связанными с их цитоплазматической мембраной. Растворимые иммуноглобулины продуцируются плазматическими клетками и секретируются ими во внеклеточное пространство. Данные иммуноглобулины называют антителами.

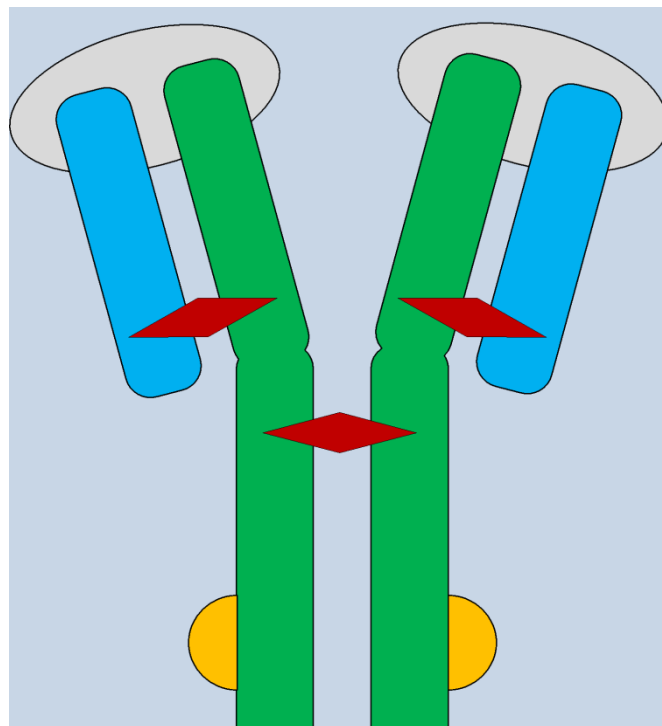


Рисунок 4.3. Схематичное строение молекулы иммуноглобулина класса G (IgG). IgG является типовым иммуноглобулином. Это мономерная молекула, состоящая из двух тяжелых белковых γ -цепей (зеленый цвет) и двух легких белковых κ или λ -цепей (синий цвет). Между собой цепи связаны дисульфидными (красный цвет) и множеством нековалентных связей. Активные центры образуются N-концевыми участками тяжелых и легких цепей (выделены серыми овалами). Ближе к C-концевым участкам тяжелых цепей имеются боковые полисахаридные цепи (оранжевые полукруги).

Функцией мембранных иммуноглобулинов является распознавание антигенов (смотри 5.5. Активация Т и В-лимфоцитов), в то время как антитела обеспечивают нейтрализацию микробов и их токсинов, а также усиливают функционирование элементов врожденного иммунитета (смотри 6.1.2. Иммуноглобулины).

Молекулы иммуноглобулинов состоят из тяжелых и легких белковых цепей, соединенных между собой дисульфидными связями ([рисунок 4.3](#)). Существует пять изоформ тяжелых цепей (альфа – α , гамма – γ , дельта – δ , эpsilon – ϵ , мю – μ) и две изоформы легких цепей (каппа – κ и лямбда – λ). Тяжелые и легкие цепи могут комбинироваться в любых сочетаниях, однако в составе каждой молекулы иммуноглобулина присутствуют только одинаковые изоформы тяжелых и легких цепей.

В зависимости от изоформы тяжелых цепей, входящих в молекулу иммуноглобулина, выделяют пять классов иммуноглобулинов (Ig): IgA, IgG, IgD, IgE, IgM. Различные классы иммуноглобулинов отличаются не только по химической структуре, но и некоторым биологическим свойствам ([таблица 4.1](#)).

Таблица 4.1. Особенности строения и биологические свойства отдельных классов иммуноглобулинов (Ig). Иммуноглобулины отличаются по строению молекул и отличаются по биологическим свойствам. Класс иммуноглобулинов определяется изоформой тяжелых цепей, входящих в его состав. Выделяют пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgD, IgE и IgM. В качестве типового иммуноглобулина принят IgG – мономер, состоящий из двух тяжелых γ -цепей и двух легких κ или λ цепей. Разные классы Ig отличаются количеством мономерных молекул входящих в состав иммуноглобулина, количеством активных центров и т.д.

Свойства	Классы иммуноглобулинов						
	IgG*	IgM		IgA		IgE	IgD
		Мембранная форма	Сывороточная форма	Сывороточная форма	Секреторная форма – sIgA		
Изоформа тяжелых цепей	γ	μ	μ	α	α	ϵ	δ
Количество мономерных молекул	1	1	5	1	2	1	1
Количество активных центров	2	2	10	2	4	2	2
Основная локализация в организме	Сыворотка крови	Мембраны В-лимфоцитов	Сыворотка крови	Сыворотка крови	Секреты слизистых оболочек	Мембраны базофилов и тучных клеток**	Мембраны В-лимфоцитов
Способность активировать систему комплемента	+/++	-	+++	-	-	-	-
Способность опсонизировать антиген	+++	-	-	+	+	-	-
Другие биологические свойства	Способны проходить через гематоэнцефальный барьер	-	-	-	-	Участвуют в развитии анафилактических реакций	-

* IgG являются типовыми иммуноглобулинами, на их примере обычно разбирают строение всех иммуноглобулинов

** IgE продуцируются плазматическими клетками, но быстро оседают на мембранах базофилов и тучных клеток, на которых имеются рецепторы к ϵ цепям иммуноглобулинов.

ГЛАВА 5. РАЗВИТИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА

Для развития иммунного ответа необходимо попадание микроба или его компонентов в организм. После распознавания клетками иммунной системы попавшего в организм микроба происходит активация отдельных элементов иммунной системы. Вследствие активации появляются эффекторные клетки и молекулы, которые непосредственно нейтрализуют патоген или способствуют его элиминации.

5.1. Патоген-ассоциированные молекулярные образы и антигены

Фагоциты распознают микробы по патоген-ассоциированным молекулярным образам (pathogen-associated molecular patterns – PAMP). PAMP являются консервативными микробными молекулами и не встречаются в организмах позвоночных. За счет этого фагоциты отличают «свое» от «чужого». Для распознавания PAMP фагоциты располагают образ-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors – PRR). Наибольшая роль в распознавании PAMP на сегодняшний день отводится Toll-подобным рецепторам (Toll-like receptors – TLR). Различают 11 TLR, которые локализуются на поверхности или в цитоплазме клеток и распознают различные PAMP (таблица 5.1). Например, TLR4 локализуется преимущественно на поверхности цитоплазматической мембраны фагоцитов и распознает липополисахарид клеточных стенок грамотрицательных бактерий. В то

время как TLR3, локализуется преимущественно в цитоплазме и распознает двухцепочечную РНК, образующуюся во время репликации вирусов. Распознавание PAMP фагоцитами приводит к их активации: повышается экспрессия многих генов, что приводит к увеличению микробоцидности фагоцитов, а также может запускаться синтез цитокинов (смотри 5.2. Активация фагоцитов и эндотелия).

Антигены – это молекулы, распознаваемые Т и В-лимфоцитами, как правило, белковой природы. При попадании в организм антигены вызывают иммунный ответ. Распознавание антигенов это высокоспецифический процесс. Каждый отдельно взятый Т или В-лимфоцит способен распознавать только свой антиген. Поэтому в ответ на попадание антигена в организм реагирует только ограниченный пул лимфоцитов. Распознавание Т и В-лимфоцитами специфических антигенов вместо PAMP позволяет весьма избирательно направлять иммунный ответ против конкретного патогена. Кроме того лимфоциты после контакта с антигеном «запоминают» его, что позволяет быстрее и эффективнее элиминировать микробы, обладающие данным антигеном, при их повторном попадании в организм. Распознавание Т или В-лимфоцитом антигена приводит к активации лимфоцита и последующей селективной пролиферации – клональной экспансии (смотри 5.5. Активация Т и В-лимфоцитов). Сравнительная характеристика PAMP и антигенов приведена в таблице 5.2.

Таблица 5.1. Некоторые TLR и распознаваемые ими лиганды (PAMP). Каждый TLR распознает определенные PAMP, что обеспечивает быстрое обнаружение микробов. TLR в большом количестве экспрессируются фагоцитами. В таблице указаны не все TLR и распознаваемые ими лиганды. Для некоторых TLR лиганды до сих пор остаются неизвестными.

Рецептор	Лиганды	Распознаваемые патогены
TLR2	Компоненты пептидогликана	Грамположительные бактерии
	Липотейхоевые кислоты	Грамположительные бактерии
	Липоарабиноманнан	Микобактерии
	Зимозан	Грибы
TLR3	Двухцепочечная РНК	Вирусы
TLR4	Липополисахарид	Грамотрицательные бактерии
TLR5	Флагеллин	Бактерии со жгутиками
TLR9	Неметилированные CpG-участки ДНК	Бактерии

	PAMP*	Антигены
Природа молекул	Высококонсервативные молекулы, входящие в структуру микробов	Чаще белковые молекулы
Степень разнообразия молекул	Ограниченный спектр молекул	Практически бесконечное количество вариантов молекул
Распознающие рецепторы	PRR**	TCR***, BCR****
Распознающие клетки	В основном фагоциты	Только Т и В-лимфоциты
Результат распознавания данных молекул клетками	Повышение микробоцидности фагоцитов, синтез цитокинов	Начало активации и последующая клональная экспансия лимфоцитов
*PAMP – pathogen-associated molecular patterns (патоген-ассоциированные молекулярные образы) **PRR – pattern recognition receptors (образ-распознающие рецепторы) ***TCR – T-cell receptor (Т-клеточный рецептор) ****BCR – B-cell receptor (В-клеточный рецептор)		

Таблица 5.2. Сравнительная характеристика PAMP и антигенов. PAMP распознаются системой врожденного иммунитета, тогда как антигены – системой адаптивного иммунитета.

5.2. Активация фагоцитов и эндотелия

Фагоциты активируются после распознавания РАРМ. Дополнительным стимулом для активации могут являться некоторые цитокины (например, γ -интерферон). Активация фагоцитов – это сложный биологический процесс, приводящий к экспрессии фагоцитами ряда генов, продукты которых обеспечивают развитие воспалительной реакции и повышают микробоцидную активность самих фагоцитов.

Резидентные макрофаги и дендритные клетки расположены в местах наибольшей вероятности проникновения патогенов в организм. Именно данные клетки иммунной системы чаще остальных первыми сталкиваются с патогенами. После фагоцитоза микроба макрофаги и дендритные клетки обеспечивают мобилизацию других защитных факторов организма: нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, компонентов системы комплемента и антител. Патогенетически это проявляется развитием воспалительного процесса.

Мобилизация компонентов иммунной системы в воспалительном очаге происходит за счет совместного действия активированных макрофагов с дендритными клетками и эндотелия сосудов, находящихся в зоне инфекции ([рисунок 5.1](#)). Макрофаги и дендритные клетки обладают способностью продуцировать провоспалительные цитокины, преимущественно фактор некроза опухолей α (tumor necrosis factor α – TNF α) и интерлейкин-1 (interleukin-1 – IL1). В неактивированных клетках экспрессии генов данных цитокинов не происходит, тогда как после связывания РАРМ они начинают активно экспрессироваться, и вновь синтезированные цитокины выделяются во внеклеточное пространство.

TNF α и IL1 индуцируют экспрессию молекул адгезии на эндотелии сосудов, что обеспечивает краевое стояние и последующую миграцию лейкоцитов из кро-

ви в очаг воспаления. Кроме этого в воспалительном очаге происходит дегрануляция тучных клеток. Выделившийся из тучных клеток гистамин замедляет скорость кровотока и увеличивает проницаемость сосудистой стенки, что также обеспечивает миграцию клеток и гуморальных факторов иммунной системы в воспалительный очаг. Сильным стимулом для дегрануляции тучных клеток являются отдельные фрагменты комплемента, образующиеся при его активации: C5a, C4a и C3a (смотри 5.3. Активация комплемента).

Таким образом, распознавание макрофагами и дендритными клетками РАРМ приводит к цепи событий: активации самих макрофагов и дендритных клеток, выработке провоспалительных цитокинов, появлению молекул адгезии на эндотелии, увеличению проницаемости сосудистой стенки. Все вышеперечисленные события обеспечивают миграцию из крови в инфицированный очаг различных клеточных и гуморальных факторов иммунной системы.

Дополнительным стимулом для активации фагоцитов является γ -интерферон (Interferon gamma – IFNG). Стимуляция фагоцитов IFNG приводит ко многим эффектам, в том числе к активации экспрессии индуцибельной NO-синтазы. Данный фермент обеспечивает синтез оксида азота, обладающего выраженным бактерицидным действием. Микробоцидный потенциал стимулированных IFNG фагоцитов превышает микробоцидный потенциал нестимулированных фагоцитов.

5.3. Активация комплемента

Активация системы комплемента может происходить тремя путями: альтернативным, лектиновым и классическим. В процессе активации происходит ферментное разрезание нативных компонентов комплемента на активные фрагменты, которые в дальнейшем собираются в белковые конгломераты, катализируют

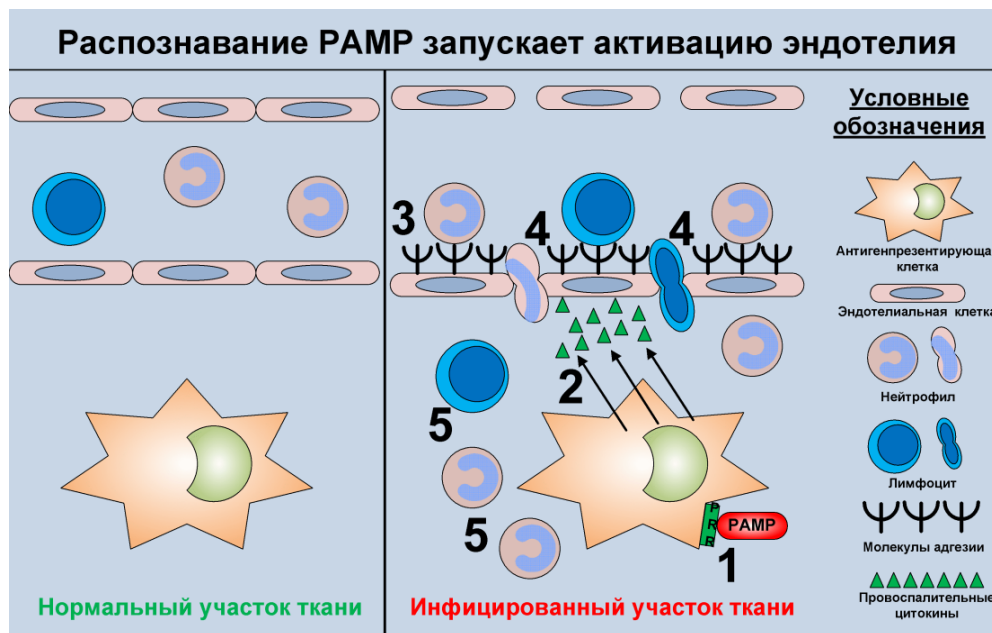


Рисунок 5.1. Активация фагоцитов и эндотелия в воспалительном очаге. Антиген презентирющие клетки распознают РАРМ (1). В результате этого происходит их активация и начинается продукция провоспалительных цитокинов (2). Под воздействием цитокинов эндотелиальные клетки начинают экспрессировать молекулы адгезии (3). За молекулы адгезии зацепляются лейкоциты и затем мигрируют в воспалительный очаг через появившиеся между соседними эндотелиальными клетками промежутки (4). Лейкоциты мигрировали в ткань, где и будут выполнять свои функции, обеспечивая ограничение очага поражения и элиминацию микроба (5).

следующие реакции активации или же выполняют определенные биологические функции.

Для обозначения отдельных нативных компонентов комплемента используют сокращения C1-C9. После ферментного разрезания нативных компонентов формируются фрагменты, для обозначения которых к названию компонента добавляют строчную букву. Обычно это буквы "a" и "b", при этом буквой "b" обозначают больший фрагмент, а буквой "a" – меньший. Например, при разрезании компонента C3 образуются больший C3b фрагмент и меньший – C3a.

Стимулом для активации комплемента является присутствие микроба в организме. При альтернативном пути активации фрагмент комплемента C3b связывается непосредственно с поверхностью микробной клетки (обычно с молекулами липополисахарида). Иницирующим фактором для активации комплемента по лектиновому пути является формирование комплекса маннозо-связывающего лектина с маннозными остатками на поверхности бактериальных клеток. Классический путь активации реализуется только после развития адаптивного иммунного ответа: при этом антитела связываются с антигеном (комплекс антигена и связавшегося с ним антитела называют малым иммунным комплексом), после чего происходит активация комплемента на сформированном иммунном комплексе.

Активация комплемента – это каскадный процесс: каждая последующая реакция катализируется продуктами предыдущих. Конечным результатом всех путей активации является формирование мембрано-атакующего комплекса (membrane attack complex – MAC), который перфорирует клеточные стенки и мем-

браны микробов ([рисунок 5.2](#)).

В ходе активации комплемента образуются мелкие фрагменты, своего рода «отломки», которые не входят в состав MAC. К ним относятся фрагменты C5a, C4a и C3a. Они вызывают дегрануляцию тучных клеток и ускоряют миграцию лейкоцитов в воспалительный очаг, тем самым способствуют развитию воспалительной реакции и элиминации патогенов.

5.4. Презентация антигенов

Презентация антигенов заключается в выставлении клетками антигенов на поверхности цитоплазматической мембраны. Презентация происходит с помощью специальных белков – молекул главного комплекса гистосовместимости 1 и 2 классов (major histocompatibility complex classes 1 and 2 – MHC1 и MHC2). MHC1 проходят сборку в эндоплазматическом ретикулуме всех ядросодержащих клеток. Антигенпрезентирующие клетки кроме MHC1 синтезируют MHC2; сборка данных молекул также происходит в эндоплазматическом ретикулуме. Зрелые молекулы MHC1 и MHC2 способны захватывать короткие пептиды, после чего комплекс пептид-MHC (peptide-MHC – pMHC) транспортируется на поверхность цитоплазматической мембраны.

Презентация антигенов на молекулах MHC2

Презентировать антигены на молекулах MHC2 способны только антигенпрезентирующие клетки. Данные клетки поглощают микробы или клеточные дериваты в процессе фагоцитоза и макропиноцитоза, после чего в фаголизосоме с помощью многочисленных гидролитических ферментов происходит процессинг (нарезание) антигенов (подробно о механизмах фагоцитоза

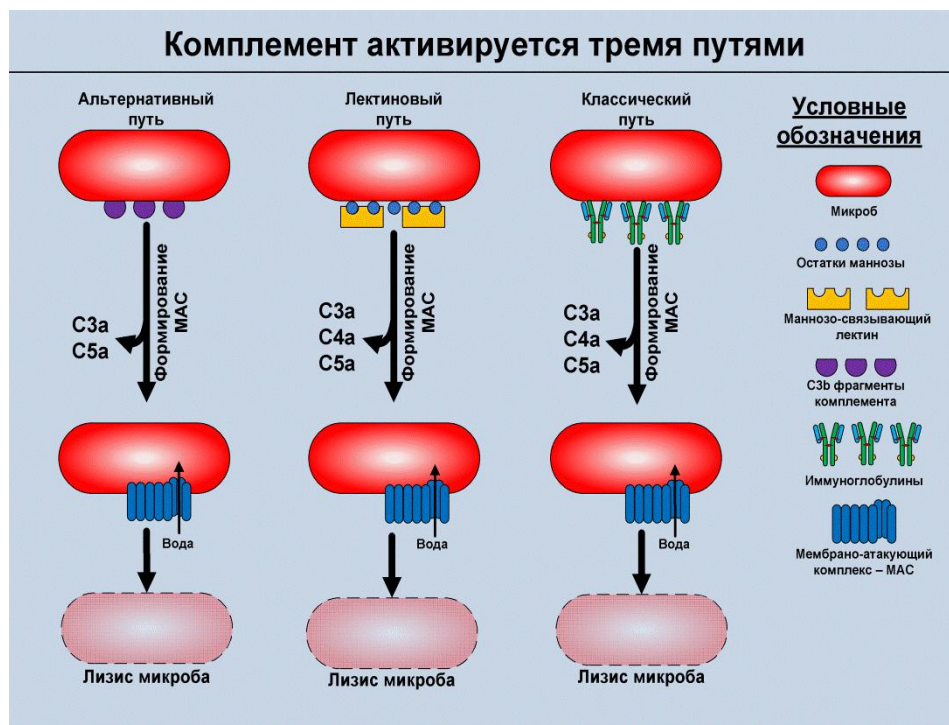


Рисунок 5.2. Пути активации комплемента. Комплемент может активироваться тремя путями: альтернативным, лектиновым и классическим. В любом случае стимулом для активации комплемента является наличие микроба в организме. При альтернативном пути фрагменты C3b непосредственно связываются с поверхностью микробной клетки; при лектиновом пути – комплемент активируется после связывания маннозо-связывающего лектина с остатками маннозы на поверхности микробных клеток; классический путь активации комплемента запускается после формирования иммунных комплексов между антителами и микробными антигенами. Конечным этапом активации является формирование MAC, который перфорирует мембраны и клеточные стенки микробов, что приводит к набуханию и гибели клеток. Фрагменты C3a, C4a и C5a, формирующиеся при активации комплемента, стимулируют развитие воспалительной реакции.

за смотри в 6.1.1. Фагоцитоз, комплемент). В результате процессинга формируются отдельные пептиды длиной 6-24 аминокислот, после чего везикулы с данными пептидами отпочковываются от фаголизосом.

Везикулы с вновь синтезированными молекулами МНС2 отпочковываются от эндоплазматического ретикулума и сливаются с везикулами, содержащими процессированные антигены. После слияния данных везикул формируется комплекс пептид-МНС2, который транспортируется на поверхность мембраны. С поверхности цитоплазматической мембраны рМНС2 распознается Т-хелперами (рисунок 5.3).

На молекулах МНС2 презентируются любые пептиды (как микробного, так и собственного происхождения), образовавшиеся в результате деградации белков в фаголизосомах. Однако пептиды, образовавшиеся из белков собственного организма не распознаются Т-хелперами, так как аутореактивные Т-хелперы погибают при негативной селекции в тимусе (рисунок 3.3).

Презентация антигенов на молекулах МНС1

Молекулы МНС1 синтезируются во всех ядросодержащих клетках организма и предназначены для презентации цитоплазматических пептидов. Сборка МНС1, как и сборка МНС2 происходит в эндоплазматическом ретикулуме.

Часть цитоплазматических белков разрушается в протеасомах – больших протеолитических комплексах цитоплазмы. Как правило, деградации в протеасомах подлежат неправильно собранные или нефункциональные белки. В случае инфицирования клетки внутриклеточной бактерией или вирусом подвергаться деградации будет и часть микробных белков.

Сформированные в протеасомах пептиды с помощью специального белка-переносчика транспортируются в эндоплазматический ретикулум, где соединяются с молекулами МНС1. После этого везикулы с комплексом рМНС1 отпочковываются от эндоплазматического ретикулума и мигрируют к цитоплазматической мембране. С поверхности цитоплазматической мембраны рМНС1 распознается цитотоксическими Т-лимфоцитами (рисунок 5.4). Аутореактивные СТЛ погибают в процессе негативной селекции в тимусе, поэтому не происходит распознавания собственных пептидов, презентированных на молекулах МНС1 (рисунок 3.3).

Роль дендритных клеток в презентации антигенов

Дендритные клетки являются главными антигенпрезентирующими клетками. Они поглощают объекты не только процессом фагоцитоза, данные клетки способны к макропиноцитозу. В ходе макропиноцитоза дендритные клетки способны поглощать огромные количества тканевой жидкости и находящиеся в ней белки, микробы и клеточные дериваты. После распознавания РАРР незрелая дендритная клетка активируется и начинает созревать, поглощая при этом еще большие количества тканевой жидкости с содержащимися в ней антигенами.

Зрелая дендритная клетка обладает меньшей способностью к фагоцитозу и макропиноцитозу, однако начинает экспрессировать большее количество молекул МНС2 и мигрирует из ткани в ближайший лимфатический узел. В лимфатическом узле Т-лимфоциты распознают презентированные антигены. Так как ден-

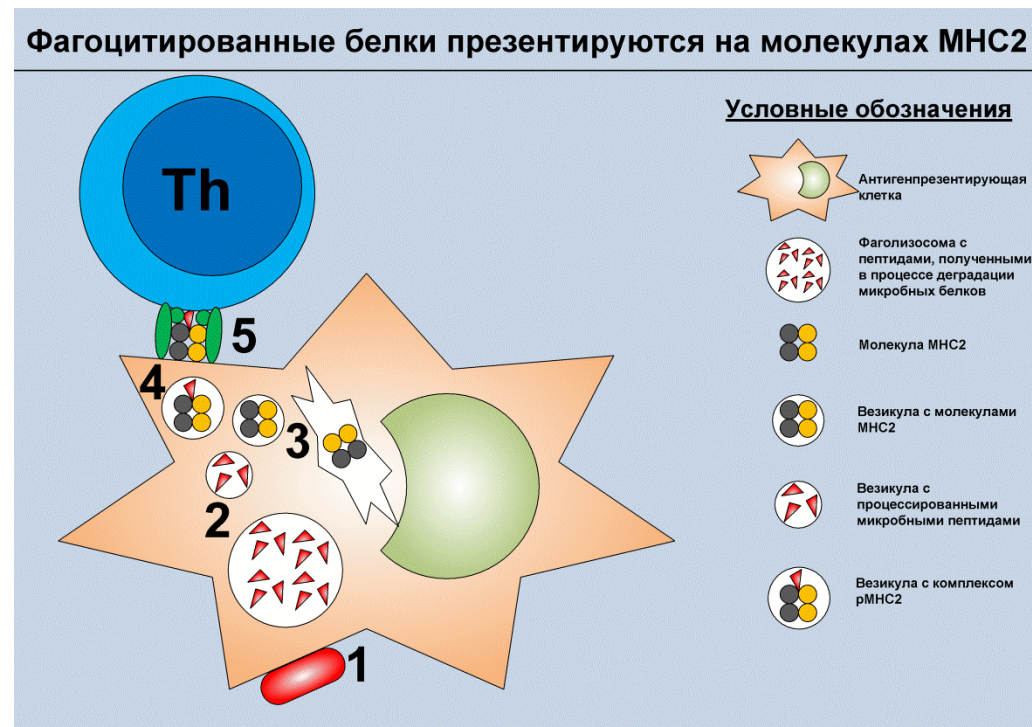


Рисунок 5.3. Презентация антигенов на молекулах МНС2. Антигенпрезентирующая клетка распознает и поглощает микроб (1). В фаголизосоме происходит деградация микробных белков на отдельные пептиды, после чего они в составе везикул отпочковываются от фаголизосомы (2). В эндоплазматическом ретикулуме АРС происходит синтез молекул МНС2, после чего везикулы с МНС2 также отпочковываются (3). Везикулы с микробными пептидами и везикулы, содержащие молекулы МНС2, сливаются; происходит формирование комплекса рМНС2 (4). Комплекс рМНС2 выставляется на поверхность мембраны АРС, где распознается Т-хелперными лимфоцитами (5).

дритные клетки экспрессируют оба класса молекул МНС (МНС1 и МНС2), то они эффективно презентруют антигены и Т-хелперам, и СТЛ. Дендритные клетки при контакте с Т-лимфоцитами также способствуют их активации.

5.5. Активация Т и В-лимфоцитов

Т и В лимфоциты активируются только после распознавания специфических молекул (в основном белковой природы) – антигенов. Распознавание антигенов происходит за счет специальных рецепторов, расположенных на поверхности цитоплазматической мембраны Т и В-лимфоцитов. Однако связывание антигена, как правило, является не единственным необходимым условием для активации лимфоцита. Т и В-лимфоциты кроме антигена нуждаются в костимулах от АРС и/или цитокинах. Результатом активации является клональная экспансия распознавшего антиген лимфоцита с последующей дифференцировкой одной части клонов в эффекторные клетки и другой – в клетки иммунологической памяти (смотри 5.6. *Эффекторные лимфоциты и клетки иммунологической памяти*).

Распознавание антигенов Т и В-лимфоцитами

Т и В-лимфоциты являются единственными клетками организма, способными распознавать антигены. Для этого на поверхности цитоплазматической мембраны каждого лимфоцита имеются специальные рецепторы: TCR – у Т-лимфоцитов и BCR – у В-лимфоцитов. TCR и BCR высокоспецифично связывают антигены, т.е. каждый TCR или BCR способен связать только один «свой» антиген. Каждый Т или В-лимфоцит экспрессирует на поверхности цитоплазматической мембраны несколько тысяч молекул TCR или

BCR с одинаковой специфичностью. Это приводит к тому, что отдельно взятый Т или В-лимфоцит способен распознавать только один антиген.

В процессе созревания Т и В-лимфоцитов происходит реаранжировка генов, кодирующих TCR и BCR. В результате формируется огромное разнообразие лимфоцитов, которые в совокупности могут в дальнейшем распознавать практически любой антиген. Лимфоциты, способные распознавать собственные антигены, погибают в процессе негативной селекции в костном мозге (В-лимфоциты) или тимусе (Т-лимфоциты) (рисунок 3.3).

TCR и BCR являются трансмембранными белковыми молекулами, внеклеточные домены которых связывают антиген, а цитоплазматические домены – обладают фосфорилирующей активностью. Связывание антигена с TCR или BCR приводит к активации цитоплазматических доменов, фосфорилированию вторичных мессенджеров и, в конечном итоге, к активации многочисленных генов и изменению фенотипа лимфоцита.

Особенности распознавания антигенов с помощью TCR и BCR

Если быть более точным, то TCR и BCR распознают не целые антигены, а их небольшие участки – эпитопы. Один антиген может иметь несколько эпитопов, которые будут связываться разными лимфоцитами.

TCR распознают короткие пептиды в комплексе с молекулами МНС. Поэтому микробные белки сначала должны процессироваться в клетках до коротких пептидов и уже затем презентироваться на их поверхности в комплексе с молекулами МНС (смотри 5.4. *Презентация антигенов*).

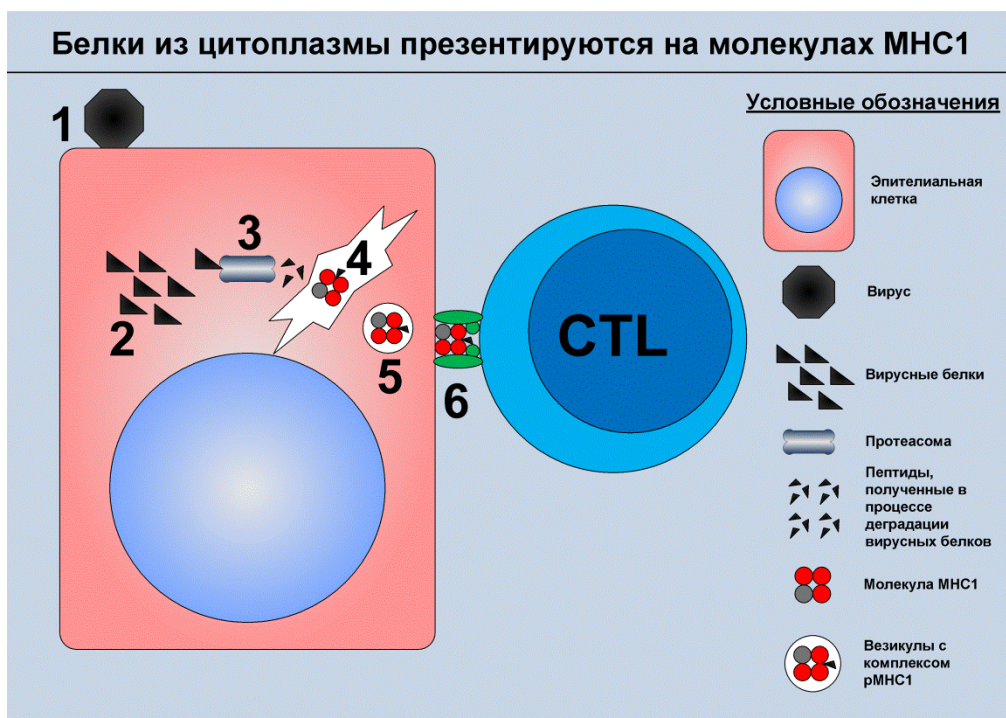


Рисунок 5.4. Презентация антигенов на молекулах МНС1. Вирус инфицирует эпителиальную клетку (1). После трансляции вирусной РНК в цитоплазме накапливаются вирусные белки (2). Часть вирусных белков подвергается деградации в протеасомах после чего отдельные пептиды транспортируются в эндоплазматический ретикулум (3). В эндоплазматическом ретикулуме полученные в процессе деградации вирусных белков пептиды соединяются с предварительно собранными молекулами МНС1 (4). Везикулы, содержащие комплекс рМНС1, отпочковываются от эндоплазматического ретикулума и транспортируются к цитоплазматической мембране (5), где рМНС1 распознается цитотоксическими Т-лимфоцитами (6).

В качестве вспомогательных молекул в состав TCR входят либо молекулы CD4, либо молекулы CD8. Это обуславливает рестрикцию Т-лимфоцитов по молекулам МНС: CD8⁺ Т-лимфоциты (CTL) распознают антигены в комплексе с молекулами МНС1, тогда как CD4⁺ Т-лимфоциты (Т-хелперы) распознают антиген в комплексе с МНС2 ([рисунок 5.5](#)). Поэтому CTL способны распознавать антигены на любых ядродержащих клетках, а Т-хелперы – только на APC.

BCR распознают нативные (непроцессированные) антигены. Поэтому В-лимфоциты не нуждаются в предварительной презентации антигена. Для BCR критическое значение имеет не столько аминокислотный состав эпитопа, сколько его пространственная структура. Антигенсвязывающий фрагмент BCR представлен мембранными иммуноглобулинами классов D и M.

Стадии активации и клональная экспансия Т и В-лимфоцитов

Лимфоциты, не связывавшие антиген, называют наивными. Связывание антигена с TCR или BCR наивных лимфоцитов приводит к примированию (праймингу) последних. Примированные Т и В-лимфоциты в отличие от наивных способны принимать костимулы от APC и/или реагировать на цитокины. При наличии данных стимулов примированный лимфоцит активируется и трансформируется в лимфобласт ([рисунок 5.6](#)).

Лимфобласты многократно делятся, а затем дифференцируются в эффекторные лимфоциты и в клетки иммунологической памяти (смотри 5.6. *Эффекторные лимфоциты и клетки иммунологической памяти*). В итоге формируется клон лимфоцитов, специфичных к

активировавшему их антигену. Данный процесс называется клональной экспансией лимфоцитов.

5.6. Эффекторные лимфоциты и клетки иммунологической памяти

После распознавания антигена и клональной экспансии Т и В-лимфоцитов образуются эффекторные лимфоциты, которые способствуют элиминации активировавшего их антигена (а, следовательно, и микроба, которому принадлежит этот антиген). Кроме эффекторных лимфоцитов образуются клетки иммунологической памяти, которые быстро активируются при повторной встрече с этим же антигеном, что обеспечивает более быстрый иммунный ответ.

Эффекторные Т-лимфоциты

Эффекторные CTL распознают активировавший их антиген, презентируемый в комплексе с МНС1 на цитоплазматической мембране инфицированных клеток, после чего убивают данные клетки (смотри 6.1.3. *Клеточная цитотоксичность*).

Эффекторные Т-хелперы продуцируют цитокины, активирующие другие клетки иммунной системы. При этом цитокины, продуцируемые Т-хелперами 1 типа активируют макрофаги и CTL, а цитокины, продуцируемые Т-хелперами 2 типа – В-лимфоциты ([рисунок 4.2](#)).

Плазматические клетки

В-лимфоциты после активации и клональной экспансии в основном дифференцируются в плазматические клетки. В отличие от В-лимфоцитов плазматические клетки обладают более развитым эндоплазматическим ретикуломом.

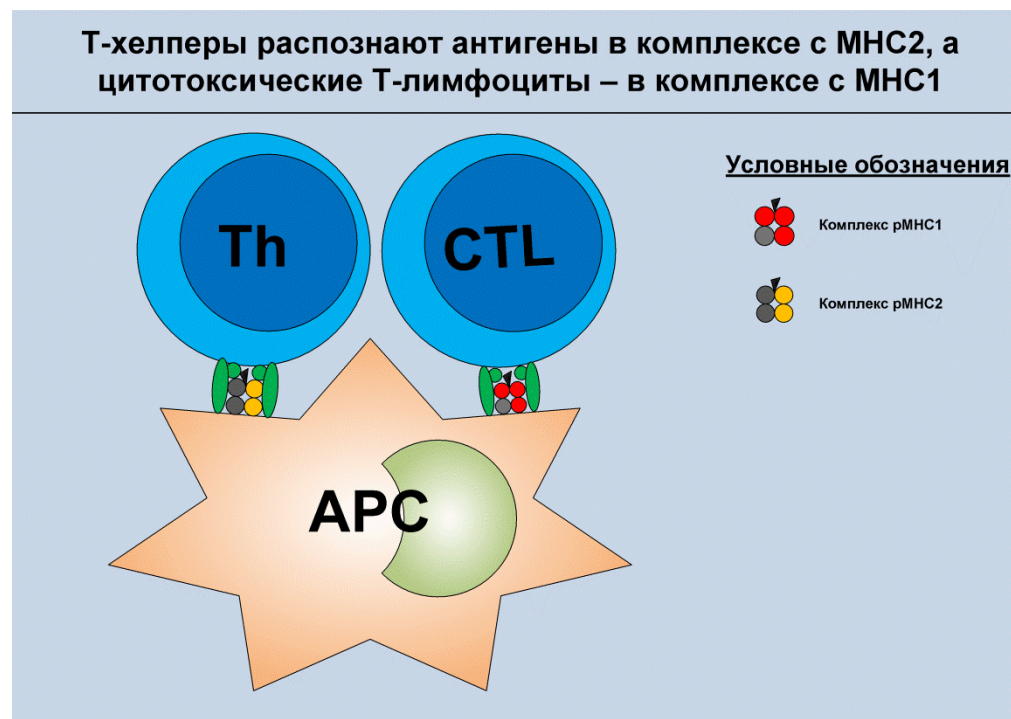


Рисунок 5.5. Рестрикция Т-лимфоцитов по молекулам МНС. Все Т-лимфоциты распознают только антигены, презентируемые в комплексе с молекулами МНС. При этом Т-хелперы распознают антигены только в комплексе с МНС2 (pMHC2), тогда как цитотоксические Т-лимфоциты распознают антиген только в комплексе с МНС1 (pMHC1). Антигенпрезентирующие клетки являются единственными клетками, способными экспрессировать молекулы МНС сразу обоих классов, поэтому только они способны презентировать антиген одновременно двум субпопуляциям Т-лимфоцитов. Наиболее эффективно презентируют антиген дендритные клетки.

ческим ретикулумом, что позволяет им синтезировать большие количества иммуноглобулинов. Главной функциональной особенностью плазматических клеток является то, что они способны секретировать иммуноглобулины во внеклеточное пространство.

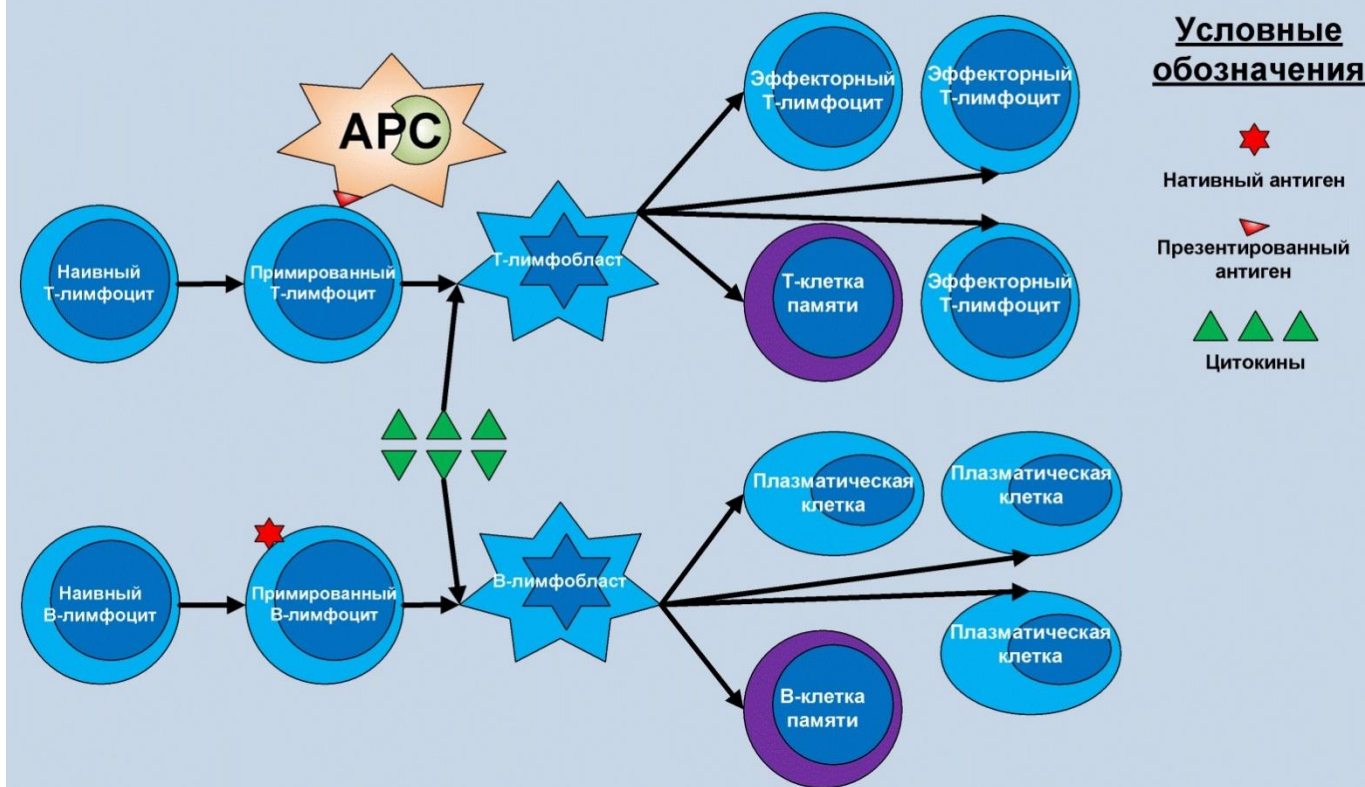
Специфичность синтезируемых и секретируемых плазматическими клетками иммуноглобулинов соответствует таковой у иммуноглобулинов, входящих в состав BCR В-лимфоцита, из которого произошли данные плазматические клетки. Таким образом растворимые иммуноглобулины (антитела), синтезируемые плазматическими клетками, могут эффективно связывать активировавший В-лимфоциты антиген во внеклеточном пространстве, что будет способствовать его элиминации. Механизмы, за счет которых антитела способствуют элиминации (выведению) патогенов, описаны в разделе 6.1.2. *Иммуноглобулины*.

Т и В-клетки памяти

Некоторая часть Т и В-лимфоцитов после активации и клональной экспансии дифференцируются в долгоживущие клетки иммунологической памяти. Считается, что именно данные клетки обеспечивают более быстрый иммунный ответ при повторной встрече с тем же антигеном, однако точные механизмы их функционирования неизвестны.

Рисунок 5.6. Схема активации Т и В-лимфоцитов. Лимфоциты, не связавшие антиген, называют наивными. После распознавания нативного антигена В-лимфоцитами или презентируемого антигена Т-лимфоцитами происходит их примирование. Для активации примированный Т-лимфоцит должен получить костимулирующий сигнал от антигенпрезентирующих клеток – цитокины. Примированный В-лимфоцит для активации нуждается в цитокиновом стимуле. При наличии всех необходимых сигналов, Т или В-лимфоцит трансформируется в лимфобласт, который начинает делиться. За счет этого появляется большое количество клеток, способных распознавать активировавший лимфоцит антиген. Большая часть лимфобластов затем дифференцируется в эффекторные клетки, тогда как другая часть – в клетки иммунологической памяти.

Для активации Т и В-лимфоцитов необходимо несколько стимулов



ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРОТИВ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНОВ

Различные микробы обладают разными факторами патогенности и стратегиями выживания в инфицированном макроорганизме, поэтому для их эффективной нейтрализации и элиминации требуются различные эффекторные иммунные механизмы (смотри главу 1. *Взаимодействие микробов и организма человека*).

6.1. Механизмы, обеспечивающие элиминацию патогенов

Внеклеточные патогены зачастую эффективно поглощаются и «перевариваются» фагоцитами или лизируются системой комплемента. Ряд веществ при этом способствуют фагоцитозу микробов, такие вещества называют опсонинами. Существенную роль в нейтрализации вирусов и бактериальных токсинов, а также в опсонизации, играют иммуноглобулины. Имеется группа клеток, которые уничтожают инфицированные микробами собственные клетки организма, или клетки крупных паразитов (простейших, гельминтов). Гранулематозная гиперчувствительность также является своеобразным защитным механизмом, обеспечивающим изоляцию инфицированных тканей от здоровых.

6.1.1. Фагоцитоз, комплемент

Фагоциты обеспечивают защиту от патогенов, паразитирующих вне клеток макроорганизма. Процесс фагоцитоза заключается в захватывании, поглощении и переваривании твердых частиц, в том числе микробных клеток.

Механизм фагоцитоза

Сначала фагоциты с помощью специальных рецепторов связывают микробные молекулы или находящиеся на микробной клетке опсонины. Затем вокруг микробной клетки образуются выросты цитоплазмы – псевдоподии, которые затем замыкаются и микроб в составе образовавшейся фагосомы оказывается в цитоплазме.

Для эффективного переваривания поглощенных микробов фагоциты обладают многими гидролитическими ферментами, сосредоточенными в лизосомах. Помимо этого микробоцидные вещества могут содержаться в специализированных гранулах (например, дефензины и лизоцим в гранулах нейтрофилов), также фагоциты, особенно активированные, способны образовывать активные формы кислорода и оксид азота.

Фагосома с поглощенным микробом сливается с лизосомами и гранулами, что приводит к формированию фаголизосомы, где микроб подвергается действию микробоцидных веществ и гидролитических ферментов. В результате происходит переваривание микроба (рисунки 6.1). Отдельные пептиды, образовавшиеся после деградации микробных белков, могут презентиро-

Поглощенные микробы перевариваются в фаголизосомах

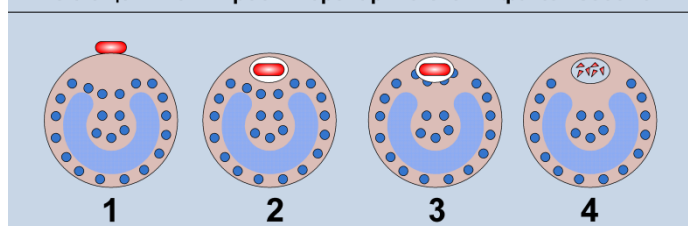


Рисунок 6.1. Стадии фагоцитоза. Сначала фагоцит распознает специфические микробные структуры или имеющиеся на нем опсонины, после чего происходит адгезия (1). Далее происходит инвагинация участка мембраны, к которому прикрепился микроб, в конечном итоге мембрана замыкается, и микроб в составе фагосомы оказывается в клетке (2). После этого с фагосомой сливаются лизосомы и специализированные цитоплазматические гранулы, в которых содержатся гидролитические ферменты и микробоцидные вещества (3). В результате формируется фаголизосома, в которой и происходит переваривание поглощенного микроба (4).

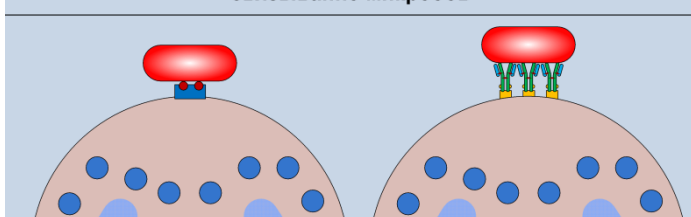
роваться на молекулах МНС2 дендритными клетками и макрофагами (смотри 5.4. *Презентация антигенов*). Помимо этого вещества, полученные в результате переваривания микроба, могут использоваться фагоцитом для собственных нужд или удаляться во внеклеточное пространство.

Особенности макропиноцитоза

Макропиноцитоз – это процесс поглощения клетками больших объемов жидкости с содержащимися в ней микробными молекулами. Для этого клетка должна обладать выростами цитоплазмы, чтобы эффективно захватывать жидкость. Сформировавшаяся внутриклеточная везикула с поглощенной жидкостью и находящимися в ней микробными молекулами, сливается с лизосомами, после чего происходит деградация микробных молекул. Данный механизм используется дендритными клетками (хотя они способны и фагоцитировать объекты), что позволяет им перерабатывать большие объемы тканевой жидкости и эффективно презентировать Т-лимфоцитам, находящиеся в ней антигены.

Рисунок 6.2. Механизм опсонизации. Неопсонизированный микроб распознается и захватывается фагоцитом только за счет специализированных микробных структур. Распознавание, захват и поглощение опсонизированного микроба протекают эффективнее, так как на мембране фагоцита имеются рецепторы к опсонинам, при этом фагоцит распознает и связывает не только микробные структуры, но и молекулы опсонина, тем самым увеличивается площадь контакта фагоцита с микробом.

Опсонины обеспечивают эффективное распознавание и связывание микробов



Антитела направляют эффекторы врожденного иммунитета

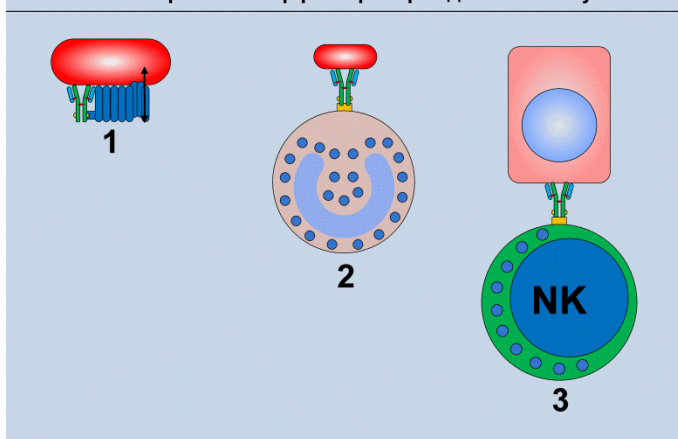


Рисунок 6.3. Модулирование эффекторов врожденного иммунитета антителами. Антитела не способны самостоятельно разрушить микроб. Однако связывание антител с микробом или клеткой организма инициирует их атаку различными компонентами системы врожденного иммунитета. Связывание IgM и IgG с микробной клеткой запускает активацию комплемента по классическому пути, что приводит к лизису микроба (1). Связывание IgG с микробом также облегчает их фагоцитоз (2). Клетки организма, с поверхностью которых связались антитела, атакуются NK-клетками (3).

Опсонизация

Процесс ускорения фагоцитоза за счет связывания микроба определенными веществами называют опсонизацией, а вещества, которые способствуют этому, – опсонинами. Фагоциты имеют на поверхности цитоплазматической мембраны рецепторы к микробным структурам и к опсонинам. В свою очередь опсонины легко связываются с микробами а после этого распознаются рецепторами фагоцитов. Поэтому предварительно «облепленный» опсонинами микроб легче распознается, захватывается и поглощается фагоцитами (рисунок 6.2). Наиболее значимыми опсонинами являются IgG и C3b фрагмент комплемента, кроме них имеются маннозо-связывающий лектин и белки острой фазы, часть из которых также является опсонинами (например, С-реактивный белок).

Роль комплемента в нейтрализации патогенов

Комплемент, как и фагоциты, эффективен против внеклеточных патогенов, особенно грамотрицательных бактерий. Фракция комплемента C3b, связываясь с микробными клетками, облегчает процесс их фагоцитоза. Это обусловлено тем, что на мембранах фагоцитов имеются рецепторы к C3b, за счет чего обеспечивается более быстрое распознавание и поглощение микроба, опсонизированного C3b.

Мембрано-атакующий комплекс комплемента, образованный фракциями C5-C9 на поверхности микробной клетки, вызывает ее лизис за счет перфорации цитоплазматической мембраны и клеточной стенки (рисунок 5.2).

Фрагменты комплемента C5a, C4a и C3a, называемые анафилотоксинами, способствуют развитию воспалительной реакции, в том числе через дегрануляцию тучных клеток. На поверхности цитоплазматической мембраны тучных клеток имеются рецепторы к фрагментам C5a, C4a, C3a; после связывания данных фрагментов рецепторами тучных клеток происходит дегрануляция последних. Выделившийся из гранул гистамин увеличивает проницаемость сосудистой стенки и в ткань из крови выходит еще больше факторов иммунной защиты. Так как фрагменты C5a, C4a, C3a образуются только при активации комплемента, а его активация происходит на поверхности микробов, увеличение проницаемости сосудов происходит именно в месте размножения патогена.

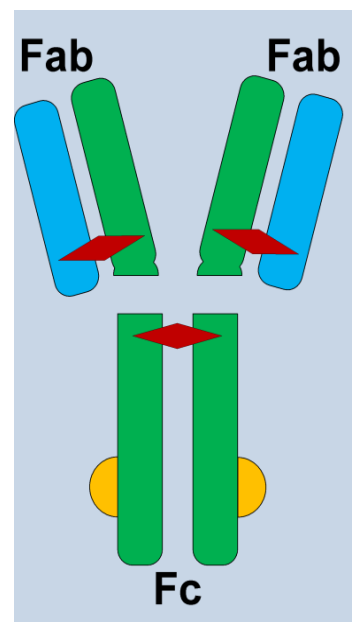
6.1.2. Иммуноглобулины

Антитела – растворимые формы иммуноглобулинов, продуцируемые плазматическими клетками, способствуют нейтрализации и элиминации патогенов несколькими механизмами. В основном антитела выступают в роли адаптеров для компонентов системы врожденного иммунитета (рисунок 6.3). Это обеспечивается их уникальной структурой.

В составе молекулы иммуноглобулина выделяют два функциональных фрагмента: вариабельный антигенсвязывающий (fragment antigen binding – Fab) и константный кристаллизуемый (Fragment crystallizable region – Fc). Fab фрагменты (в каждой молекуле иммуноглобулина их минимум два) связываются с антигеном, тогда как Fc фрагмент связывает фрагменты комплемента или взаимодействует с рецепторами на поверхности цитоплазматической мембраны клеток системы врожденного иммунитета (рисунок 6.4).

Антитела могут непосредственно нейтрализовать бактериальные экзотоксины и вирусы. Нейтрализация

Рисунок 6.4. Функциональные компоненты иммуноглобулинов. IgG состоит из 2 Fab и 1 Fc. При этом Fab выполняют антигенсвязывающую функцию: каждый Fab может связать одну молекулу антигена. Оба Fab в составе одного иммуноглобулина имеют одинаковую специфичность. После связывания Fab с антигеном, Fc обеспечивает взаимодействие иммуноглобулина с фагоцитами, NK-клетками, эозинофилами или фрагментами комплемента. Иммуноглобулины других классов также имеют Fab и Fc, однако их количество может быть иным, но при этом Fab всегда в 2 раза больше, чем Fc.



экзотоксина, как правило, достигается связыванием его рецепторной субъединицы антителами, вследствие чего токсин не попадает в клетку-мишень. Экранирование антителами капсидных и суперкапсидных белков у просто и сложно устроенных вирусов, соответственно, блокирует процессы адсорбции и интернализации вирионов, в результате чего не происходит инфицирования клеток-мишеней. Блокирование антителами, как правило класса IgA, бактериальных адгезинов также может способствовать замедлению развития инфекции.

Связываясь с поверхностью микробной клетки, антитела запускают активацию системы комплемента по классическому пути, в результате формируется МАС, который лизирует микробную клетку (рисунок 5.2). Активаторами системы комплемента по классическому пути являются иммуноглобулины двух классов: IgG и особенно IgM.

Связывание антител классов IgG и IgM с микробными антигенами на поверхности цитоплазматических мембран клеток организма может приводить к гибели этих клеток по двум причинам: за счет формирования МАС комплементом или в результате атаки NK-клеток (смотри 6.1.3. Клеточная цитотоксичность).

Антитела класса IgE и IgG участвуют в элиминации гельминтов. IgE и IgG своими Fab фрагментами связываются с поверхностью клеток гельминтов, после чего с Fc фрагментами связываются эозинофилы, которые атакуют клетки паразитов (смотри 6.1.3. Клеточная цитотоксичность).

6.1.3. Клеточная цитотоксичность

Часть клеток иммунной системы могут непосредственно атаковать другие клетки, что, и отражено в тер-

мине клеточная цитотоксичность. Она преимущественно опосредована тремя типами клеток: CTL, NK-клетками и эозинофилами. Клеточная цитотоксичность может быть антителозависимой и антителонезависимой. В первом случае атакуются клетки, меченные антителами, во втором случае распознавание атакуемых клеток происходит без участия антител посредством других механизмов.

Опосредованная NK-клетками и CTL цитотоксичность

NK-клетки и CTL атакуют клетки собственного организма, инфицированные патогенами. Механизм цитотоксичности у обеих групп лимфоцитов идентичный: активация апоптоза в клетках-мишенях либо за счет высвобождения перфорина и гранзимов, либо за счет связывания Fas-рецептора (рисунок 6.5).

CTL и NK-клетки экспрессируют лиганд Fas-рецептора (FASL), синтезируют перфорин и гранзимы. Связывание FASL с Fas-рецептором, находящимся на мембране клетки-мишени, индуцирует ее апоптоз. Перфорин – это белок структурно подобный C9 компоненту комплемента. Он также как и C9 формирует пору в мембране клетки-мишени, через которую внутрь проникают гранзимы. Попавшие в цитоплазму гранзимы индуцируют апоптоз клетки-мишени. После атаки клетки-мишени CTL и NK-клетки сами не погибают и способны повторно атаковать другие клетки.

Несмотря на общий механизм цитотоксичности, NK-клетки и CTL по-разному распознают инфицированные клетки (рисунок 6.6). CTL распознают презентированный на цитоплазматической мембране клетки ком-

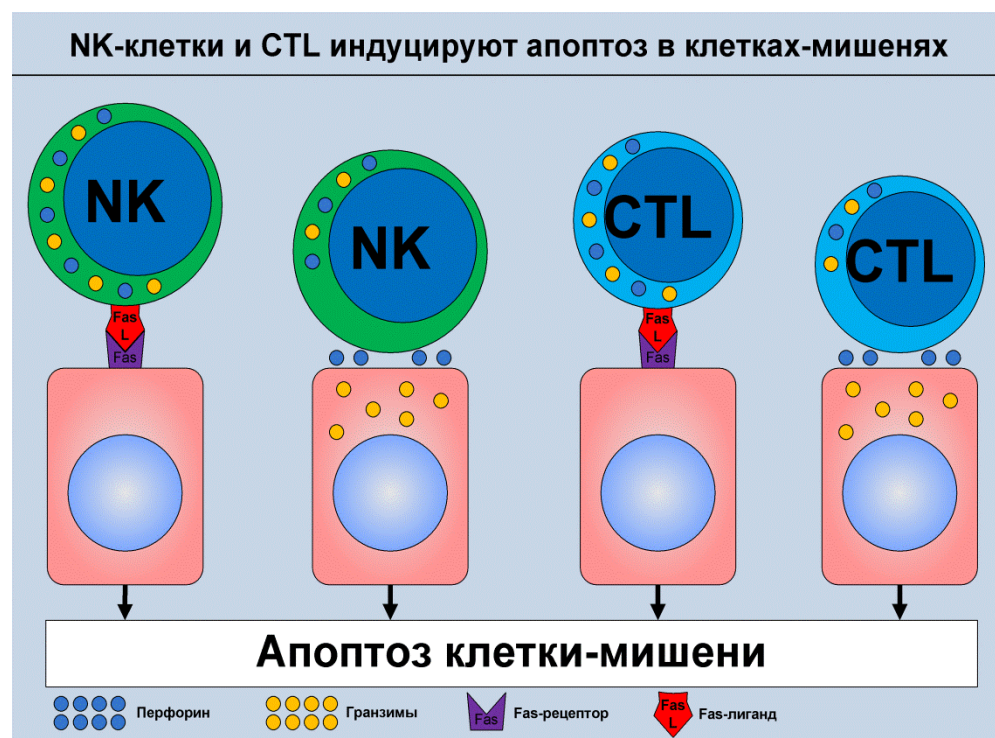


Рисунок 6.5. Механизмы цитотоксичности NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL). Обе группы клеток индуцируют апоптоз в клетках-мишенях двумя способами: связыванием Fas-рецептора или высвобождением содержимого гранул. Fas-рецептор – это специальная молекула на поверхности клеток, названная «рецептором смерти». Связывание Fas-рецептора клетки-мишени с Fas-лигандом, находящимся на мембранах NK-клеток и CTL, запускает в ней апоптоз. Содержимым гранул NK-клеток и CTL являются перфорин и гранзимы. Перфорин связывается с мембраной клетки-мишени и формирует в ней пору, через которую в цитоплазму проникают гранзимы. Катализируя несколько реакций, гранзимы индуцируют апоптоз клеток-мишеней. После атаки NK-клетки и CTL остаются живыми и способны атаковать новые клетки.

НК-клетки и CTL распознают инфицированные клетки различными механизмами

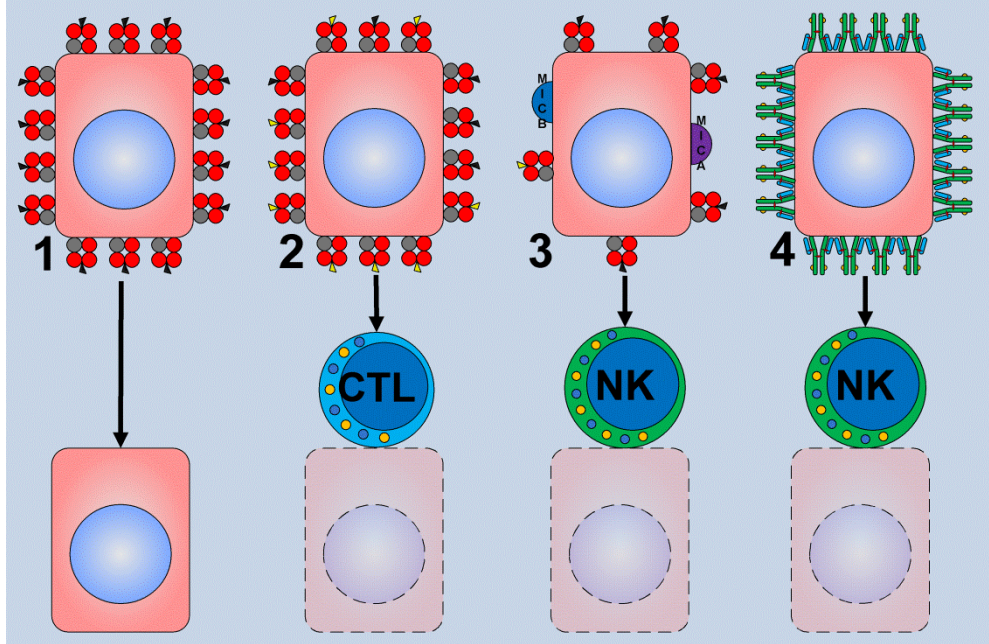


Рисунок 6.6. Механизмы распознавания инфицированных клеток НК-клетками и CTL. Здоровая клетка организма экспрессирует нормальный уровень молекул MHC1, на которых презентированы собственные антигены (1). Инфицированные клетки, экспрессирующие нормальный уровень молекул MHC1, на которых презентированы микробные антигены, атакуются CTL (2). Инфицированные клетки, имеющие на мембране сигнальные молекулы MICA/MICB и экспрессирующие сниженный уровень MHC1, атакуются НК-клетками (3). После связывания с поверхностью клетки IgG, она атакуется НК-клетками, распознающими Fc-фрагменты IgG (4).

плекс рMHC1 с помощью TCR (смотри 5.5. Активация Т и В-лимфоцитов). Если активированный CTL распознает микробный антиген в комплексе рMHC1, то он убивает клетку. НК-клетки распознают два сигнала с помощью активирующего (killer activation receptor – KAR) и ингибирующего (killer inhibition receptor – KIR) рецепторов. KAR распознает сигнальные молекулы MICA и MICB, появляющиеся на мембранах клеток после их инфицирования. Далее с помощью KIR НК-клетка определяет уровень MHC1 на клетке мишени. Наличие на мембране клетки-мишени MICA и MICB и сниженный уровень экспрессии MHC1 являются для НК-клетки сигналом для атаки данной клетки.

НК-клетки могут атаковать инфицированные клетки организма и по антителозависимому механизму. При этом НК-клетки распознают Fc-фрагменты IgG, связавшихся с микробными антигенами на поверхности клетки (например, с суперкапсидными вирусными белками в участках модифицированных мембран инфицированных клеток). После распознавания происходит атака клеток перфорином и гранзимами или через взаимодействие FASL с FAS рецептором. В результате атаки в клетке-мишени запускается апоптоз. Таким образом НК-клетки могут направляться элементами адаптивного иммунитета или действовать самостоятельно, убивая инфицированные клетки организма.

Эпителиоидные клетки формируют гранулёму

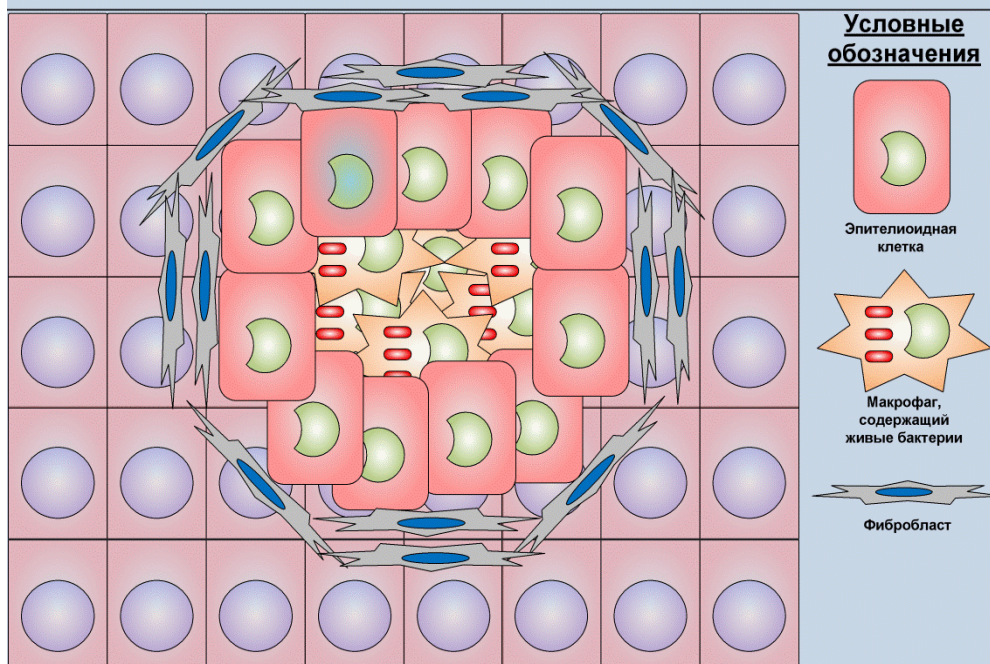


Рисунок 6.7. Гранулематозная гиперчувствительность. Если, несмотря на длительную стимуляцию от Т-хелперов макрофаги не могут разрушить находящегося в их цитоплазме микроба, они трансформируются в эпителиоидные клетки. Функция этих клеток заключается в отграничении патологического очага от здоровых тканей организма. Эпителиоидные клетки окружают инфицированный участок ткани вместе с оказавшимися там лимфоцитами (не отображены на рисунке) и макрофагами с паразитирующими в них бактериями – формируется гранулёма. Обычно вокруг гранулёмы начинают активно пролиферировать фибробласты, которые синтезируют волокна и внеклеточное вещество. В итоге гранулёма окружается соединительной тканью. Позднее может происходить её кальцификация.

Опосредованная эозинофилами цитотоксичность

В отличие от NK-клеток и CTL, эозинофилы поражают клетки паразитов, а не собственные клетки организма. Данный вид цитотоксичности является антителозависимым. Эозинофилы обладают рецепторами к Fc фрагментам иммуноглобулинов классов E и G. Связывание Fc фрагментов находящихся на поверхности паразита IgE и IgG эозинофилами вызывает их дегрануляцию. Высвобождающиеся из гранул микробоцидные вещества (например, главный основной белок) атакуют мембраны клеток паразита, что приводит к его гибели.

6.1.4. Гранулематозная гиперчувствительность

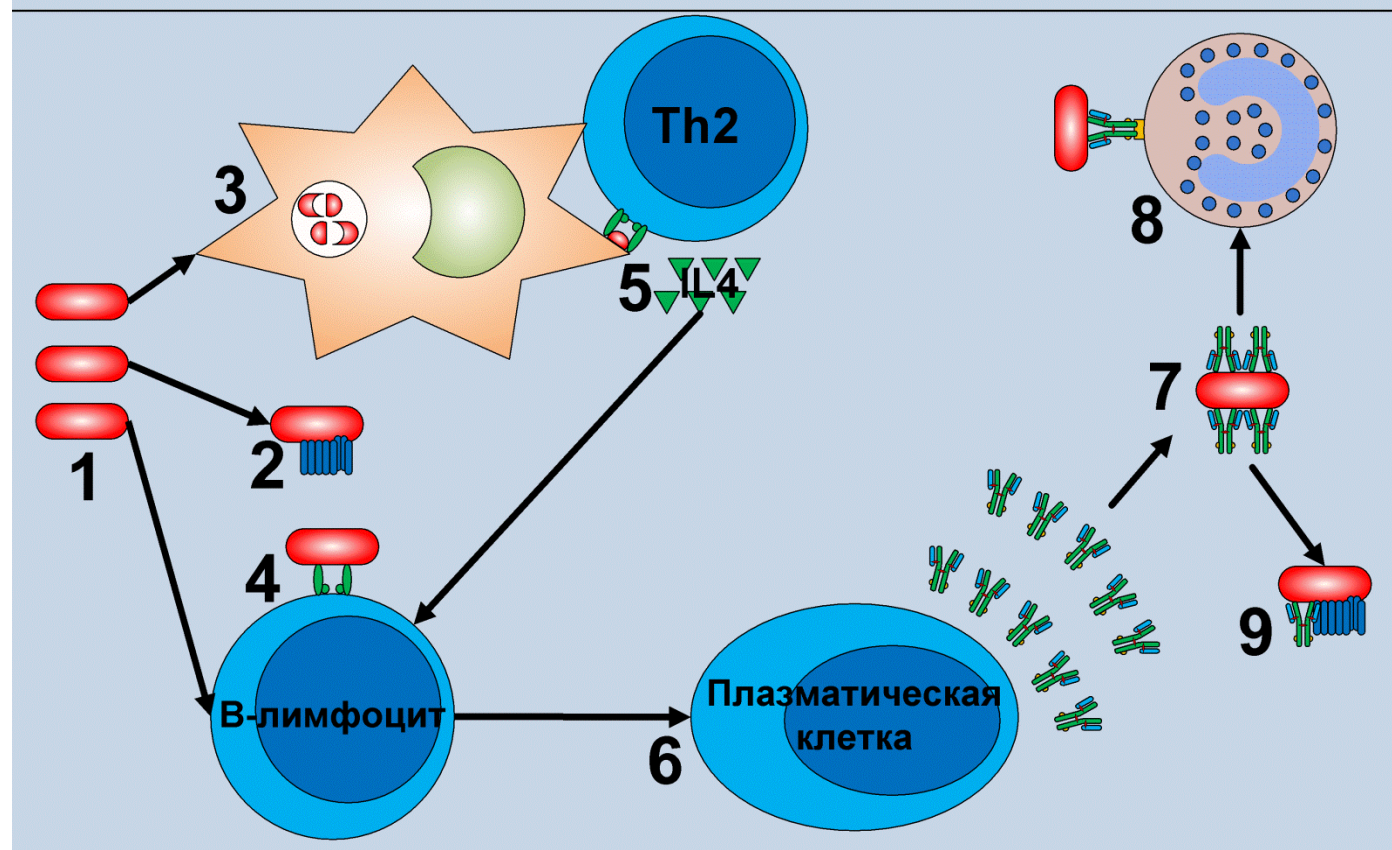
Некоторые патогены способны паразитировать внутри макрофагов, где они неуязвимы для антител и комплемента. В случае если макрофаги, несмотря на

стимуляцию от Т-хелперов не могут разрушить находящиеся в них микробы, развивается гранулематозная гиперчувствительность, в результате чего происходит отграничение инфицированных тканей от здоровых тканей организма.

Отграничение пораженных тканей осуществляется за счет взаимодействия Т-хелперов 1 типа (Th1) и макрофагов. Находящиеся в очаге макрофаги в результате продолжительной стимуляции от активированных Th1 трансформируются в эпителиоидные клетки. В очаг также мигрируют моноциты, где они сначала дифференцируются в макрофаги, а затем тоже трансформируются в эпителиоидные клетки. Функцией эпителиоидных клеток является формирование демаркационного вала вокруг инфицированного очага, который отграничивает поврежденную ткань. Завершают формирование гранулемы фибробласты, которые пролиферируют и синтезируют соединительнотканые волок-

Рисунок 6.8. Схема иммунного ответа против внеклеточных бактерий. Бактерии размножаются во внеклеточном пространстве (1). Активированный по альтернативному и лектиновому пути комплемент лизирует бактериальные клетки за счет MAC (2). Фагоциты (в том числе и APC) поглощают бактерии, особенно если они опсонизированы C3b фрагментом комплемента (3). В-лимфоциты реагируют на бактериальные антигены (4). Т-хелперы 2 типа (Th2) распознают презентируемые на поверхности APC бактериальные антигены, активируются и начинают секретировать интерлейкин-4 (IL4) (5). Под влиянием IL4 и других цитокинов примированный В-лимфоцит дифференцируется в плазматические клетки, которые продуцируют и секретируют антитела (6). Антитела связываются с антигенами на поверхности бактериальных клеток (7), что приводит к их ускоренному фагоцитозу за счет феномена опсонизации (8) или к их лизису за счет активации комплемента по классическому пути (9).

Внеклеточные бактерии элиминируются фагоцитами, комплементом и антителами



на и внеклеточный матрикс, что приводит к развитию фиброза вокруг изолированного очага (рисунк 6.7). В некоторых случаях может происходить обызвествление сформированной гранулемы солями кальция.

6.2. Иммунный ответ против внеклеточных бактерий

Ряд патогенных для человека бактерий, например, стафилококки, стрептококки, менингококки, шигеллы, диареогенные эшерихии и др. в течение всей инфекции или ее определенного периода паразитируют вне клеток организма. В нейтрализации и элиминации таких бактерий особенно эффективны фагоциты, комплемент и антитела. Все три компонента действуют координировано, при этом фагоциты и комплемент являются механизмами, непосредственно обеспечивающими уничтожение бактерий, в то время как антитела в основном потенцируют их действие (рисунк 6.8).

При попадании бактерий в организм через физиологические барьеры они поглощаются резидентными макрофагами и дендритными клетками, находящимися во входных воротах инфекции, или нейтрофилами и моноцитами если возбудитель сразу попадает в кровь. В крови также происходит лизис бактерий МАС комплемента.

Макрофаги и дендритные клетки, после распознавания РАРР бактерий активируются и вырабатывают провоспалительные цитокины, которые через активацию эндотелия обеспечивают развитие воспалительного процесса и массовую миграцию нейтрофилов в инфицированный участок организма (смотри 5.2. Активация фагоцитов и эндотелия). Кроме нейтрофилов

в воспалительном очаге накапливаются компоненты комплемента и различные опсоины. Активированный по альтернативному и лектиновому пути комплемент лизирует бактериальные клетки, а фрагмент С3b вместе с другими опсоинами обеспечивает быстрый фагоцитоз бактерий мигрировавшими нейтрофилами.

Если фагоциты и комплемент не справляются с возбудителем, например из-за большого количества бактерий или наличия у них выраженных антифагоцитарных факторов, происходит активация адаптивного иммунного ответа. Активируются преимущественно Т-хелперы 2 типа (Th2) и В-лимфоциты. В-лимфоциты после распознавания антигена и стимуляции вырабатываемыми Th2 цитокинами дифференцируются в плазматические клетки, которые вырабатывают антитела. Связывание антител с бактериальными клетками ускоряет фагоцитоз последних через феномен опсонизации, а также инициирует активацию комплемента по классическому пути, что приводит к лизису бактерий.

При повторном попадании того же возбудителя снова происходит разрушение бактерий фагоцитами и комплементом. При этом оставшиеся от предыдущей инфекции или вновь синтезированные за счет В-клеток памяти антитела обеспечивают более эффективную и быструю элиминацию возбудителя.

6.3. Иммунный ответ против внутриклеточных бактерий

Некоторые бактерии паразитируют в макрофагах за счет определенных механизмов, позволяющих им избегать эффективного фагоцитоза (смотри 7.1. Уклонение от фагоцитоза и незавершенный фагоцитоз). Та-

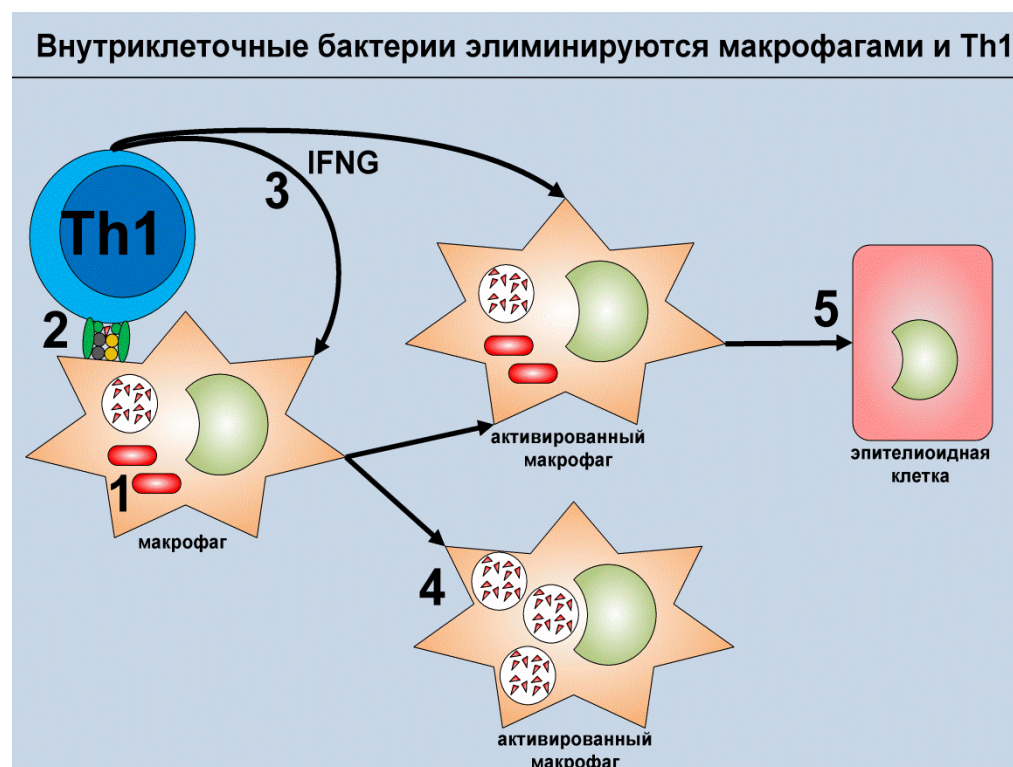


Рисунок 6.9. Схема иммунного ответа против внутриклеточных бактерий. Инфицированные макрофаги не могут разрушить размножающиеся в них бактерии (1). Т-хелперы 1 типа (Th1) распознают презентируемые на поверхности инфицированных макрофагов бактериальные антигены и активируются, при этом начиная активацию макрофагов (2). Активированные Th1 секретируют гамма-интерферон (IFNG), который окончательно активирует макрофаги (3). Обладающие повышенным микроbicидным потенциалом активированные макрофаги разрушают находящиеся в них бактерии (4). Если после длительной стимуляции IFNG макрофаги не способны разрушить инфицировавшие их микробы, происходит их трансформация в эпителиоидные клетки, которые отграничивают патологический очаг (5).

кими возбудителями являются, например, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Listeria monocytogenes*, *Brucella melitensis*. Для данных бактерий макрофаги являются идеальным местом обитания, так как там они недосыгаемы для комплемента и антител. Эффективная нейтрализация таких возбудителей обеспечивается координированным действием Т-хелперов 1 типа (Th1) и активированных макрофагов. Отчасти нейтрализации внутриклеточных бактерий могут способствовать CTL.

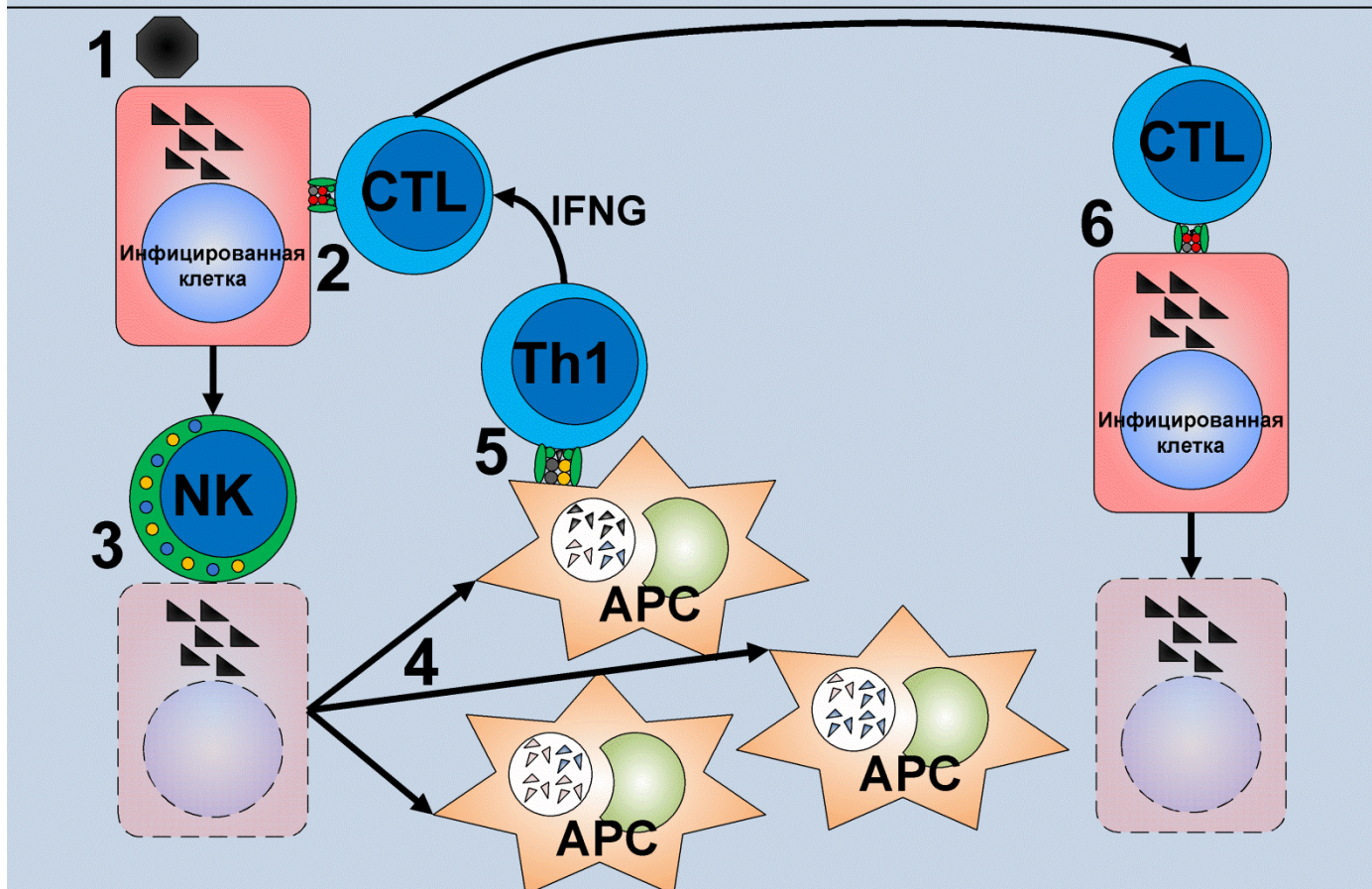
Попав в организм бактерии фагоцитируются макрофагами, в которых они продолжают размножаться. Часть бактерий все же эффективно разрушаются в фаголизосомах и их антигены презентуются в комплексе с молекулами МНС2, что позволяет активировать специфические Т-хелперы (рисунок 6.9). После распознавания комплекса рМНС2 Т-хелперы 0 типа (Th0) активируются и преимущественно дифференцируются в Th1, которые начинают вырабатывать гамма-

интерферон (IFNG). Стимуляция макрофагов IFNG повышает их микробоцидную активность. Макрофаги начинают агрессивнее фагоцитировать бактерии и выделять бактерицидные вещества во внеклеточное пространство из-за чего может происходить поражение собственной ткани. Стимулированные IFNG макрофаги можно образно назвать ослепленными яростью убийцами, разрушающими все на своем пути. В итоге может произойти уничтожение возбудителя.

Если, несмотря на длительную стимуляцию макрофагов IFNG не происходит элиминации возбудителя, макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки и изолируют очаг инфекции (смотри 6.1.4. Гранулематозная гиперчувствительность). При этом организм теряет часть ткани, однако предотвращает дальнейшее распространение возбудителя, которого не может нейтрализовать и элиминировать другими путями.

Рисунок 6.10. Схема иммунного ответа против первичной вирусной инфекции. Вирус инфицирует клетку мишень, после чего клетка начинает синтезировать вирусные белки (1). Цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) примирются вирусными антигенами, презентированными в комплексе с молекулами МНС1 на поверхности клетки-мишени (2). NK-клетки убивают инфицированные вирусом клетки, запуская в них апоптоз (3). Антигенпрезентирующие клетки (APC) фагоцитируют оставшиеся апоптозные тельца вместе с содержащимися в них вирусными белками, процессируют эти белки до антигенов и презентуют их Т-хелперам 1 типа (Th1) в комплексе с молекулами МНС2 (4). Th1 распознают презентированные на молекулах МНС2 вирусные антигены, активируются и начинают секретировать цитокины (в том числе гамма-интерферон – IFNG), которые активируют примированные CTL (5). Активированные CTL распознают клетки, презентующие вирусные антигены, и запускают в них апоптоз, тем самым предотвращают сборку вирионов и инфицирование новых клеток (6).

Инфицированные вирусом клетки уничтожаются NK-клетками и CTL



6.4. Иммунный ответ против вирусов

Вирусы способны реплицироваться только в живых клетках. Так как вне клеток вирусы находятся лишь в течение небольшого периода времени (от момента выхода из одной клетки до момента инфицирования следующей), при первичной инфекции, как правило, их элиминация осуществляется клеточными иммунными механизмами.

В начальный период инфекции зараженные вирусом клетки распознаются и уничтожаются НК-клетками (смотри 6.1.3. *Клеточная цитотоксичность*). Кроме этого инфицированные клетки выставляют на свою цитоплазматическую мембрану вирусные антигены в комплексе с МНС1. Данный комплекс рМНС1 распознается наивными CTL, после чего они способны принимать активирующий сигнал от Th1. Дендритные клетки поглощают апоптозные тельца, оставшиеся после гибели инфицированных клеток, после чего презентуют антиген Th1, активируя их. Активированные Th1 вырабатывают цитокины, которые активируют примированные вирусными антигенами CTL.

Активированные CTL циркулируют по организму и уничтожают клетки организма, презентующие активировавший их вирусный антиген в комплексе с МНС1 (т.е. инфицированные этим вирусом клетки) ([рисунок 6.10](#)).

В нейтрализации вирусов принимают участие и антитела. Они связывают поверхностные вирусные белки и тем самым препятствуют адсорбции и интернализации вирионов в клетку-мишень. Данный эффект более выражен при повторной инфекции, потому что при первичном инфицировании антитела появляются с опозданием и вирус уже успевает инфицировать клетки. Однако антитела при первичной инфекции могут направлять цитотоксичность НК-клеток (смотри 6.1.3. *Клеточная цитотоксичность*), тем самым отчасти способствуя элиминации вируса.

ГЛАВА 7. МЕХАНИЗМЫ УКЛОНЕНИЯ ПАТОГЕНОВ ОТ ИММУННОГО ОТВЕТА

В ходе эволюции некоторые микробы выработали механизмы, позволяющие им уходить от иммунного ответа. Для этого различные группы микробов используют различные стратегии. Однако эти механизмы не являются абсолютными, так как иммунная система эволюционировала параллельно и, как правило, обладает дублирующими защитными механизмами, что в конечном итоге позволяет полностью элиминировать из организма большинство патогенов.

В данной главе будут описаны лишь некоторые механизмы, позволяющие микробам уклоняться от иммунного ответа или хотя бы приостановить его развитие. В реальности механизмы уклонения не исчерпываются приведенным ниже списком.

7.1. Уклонение от фагоцитоза и незавершенный фагоцитоз

Бактерии способны избегать эффективного фагоцитоза посредством ряда механизмов. Часть бактерий пытается избежать поглощения фагоцитами, тогда как другая часть способна выживать внутри фагоцитов.

Инкапсулированные бактериальные клетки хуже поддаются фагоцитозу, так как распознаваемые фагоцитом структуры у них экранированы капсулой. Такие бактерии эффективно фагоцитируются лишь после опсонизации антителами. *Streptococcus pneumoniae*, например, имеет относительно инертную для иммунной системы капсулу, состоящую из гиалуроновой кислоты. Так как данная кислота входит в состав собственной соединительной ткани макроорганизма, она не распознается системой врожденного иммунитета.

Staphylococcus aureus и *Streptococcus pyogenes* имеют в составе своих клеточных стенок белки, связывающие сывороточные белки макроорганизма. В результате эти два микроба способны образовывать псевдокапсулу, состоящую из белков хозяина, что замедляет их распознавание фагоцитами. Оба возбудителя продуцируют цитотоксины, повреждающие мембраны нейтрофилов, поэтому часть мобилизованных из крови нейтрофилов погибает еще до того как свяжутся с микробными клетками.

Некоторые микробы способны выживать внутри фагоцитов, более того для многих из них макрофаги являются основным местом обитания в организме. Данная группа микробов избегает разрушения внутри фагоцитов посредством одного или нескольких из приведенных механизмов:

- выход из фагосомы в цитоплазму до образования фаголизосомы;
- блокирование слияния фагосомы и лизосомы;

- выживание в фаголизосоме за счет капсулы или особо устойчивой клеточной стенки.

7.2. Антигенная вариабельность

Некоторые бактерии и особенно вирусы способны обходить адаптивный иммунный ответ за счет быстрого изменения структуры поверхностных антигенов. Изменения антигенов при этом могут быть незначительными, всего на несколько аминокислот. Однако этого бывает достаточно, чтобы предотвратить связывание с антителами и распознавание эффекторными лимфоцитами, а также Т и В-клетками иммунологической памяти. Все наработанные ранее эффекторные защитные механизмы системы адаптивного иммунитета при этом становятся бесполезными, и иммунный ответ, по сути, начинается заново.

7.3. Нарушение презентации клетками микробных антигенов и выработка веществ, блокирующих развитие иммунного ответа

Вирусы практически все время своего существования находятся в клетках организма. Во внеклеточном пространстве вирионы находятся только в период после выхода из клетки до момента попадания в следующую клетку. Поэтому вирусы, особенно те, репродукция которых не сопровождается лизисом клеток, практически неуязвимы для комплемента, антител и фагоцитов. Единственными механизмами, способными обеспечить полную элиминацию таких вирусов, являются NK-клетки и CTL.

CTL распознают инфицированные вирусом клетки только если на их поверхности презентируется комплекс рМНС1, содержащий вирусные антигены. Некоторые вирусы снижают уровень экспрессии молекул МНС1 в инфицированных клетках. Это приводит к менее эффективной презентации антигенов, и активированные CTL не замечают таких клеток. Однако сниженный уровень МНС1 является сигналом для атаки NK-клетками (смотри 6.1.3. *Клеточная цитотоксичность*). Данный пример наглядно иллюстрирует избыточность защитных механизмов иммунной системы, что позволяет справляться с большинством возбудителей инфекционных заболеваний.

Другой тактикой уклонения от иммунного ответа является выработка вирусами веществ, блокирующих межклеточную сигнализацию. Способные к этому вирусы кодируют вещества, связывающие цитокины, которые в норме обеспечивают своевременное развитие иммунного ответа. Связывание цитокинов до их контакта с цитокиновыми рецепторами на поверхности клеток-мишеней приводит к нарушению межклеточной коммуникации и замедлению развития иммунного ответа.

Определенные группы вирусов кодируют протеазы, разрезающие вторичные внутриклеточные мессенджеры, тем самым блокируют передачу активирующих сигналов, в основном от рецепторов интерферона, в инфицированные клетки.

7.4. Инфицирование иммунокомпетентных клеток

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) инфицирует в организме преимущественно макрофаги и Т-хелперные лимфоциты. Инфицирование Т-хелперов часто сопровождается их гибелью. Прогрессирующее снижение их количества в конечном итоге приводит к развитию тотального иммунодефицита, так как Т-хелперы занимают центральное место в регуляции и развитии иммунного ответа ([рисунок 4.2](#)).

При этом иммунная система не может адекватно ответить на инфицирование и элиминировать вирус. ВИЧ быстро меняет поверхностные антигены, из-за чего всегда находятся вирионы, против которых наработанные антитела и Т-лимфоциты неэффективны (смотри 7.2. *Антигенная вариабельность*). Более того СТЛ, которые способны распознать презентируемые вирусные антигены, атакуют как раз Т-хелперы, так как именно в них находится вирус. Таким образом происходит методичное уничтожение одних клеток иммунной системы другими, что в конце концов приводит к развитию глубочайшего иммунодефицита.

Учебное издание
Зорников Данила Леонидович
Литусов Николай Васильевич

ОСНОВЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ИММУНОЛОГИИ
